COLUMBIA LIBRARIES OFFSITE
HEALTH SCIENCES STANDARD
HX64099920
QP88 .L82 Uber die Entstehung

Frederic S. Lee,
Columbia College,
New York

RECAP

Überreicht vom Verfasser.

Über die Entstehung

von

Bindegewebe, Leucocyten und roten Blutkörperchen aus Epithel

und

über eine Methode, isolierte Gewebsteile zu züchten.

von

Leo Loeb.

Chicago,
Druck von Max Stern & Co.
1897.

Columbia University
in the City of New York
College of Physicians and Surgeons
Library

GIFT OF
FREDERICK S. LEE

Digitized by the Internet Archive
in 2010 with funding from
Open Knowledge Commons (for the Medical Heritage Library project)

http://www.archive.org/details/berdieentstehu00loeb

Über die Entstehung

von

Bindegewebe, Leucocyten und roten Blutkörperchen aus Epithel

und

über eine Methode, isolierte Gewebsteile zu züchten.

von

Leo Loeb.

Chicago,
Druck von Max Stern & Co.
1897.

From Lee collection

QP88
L82

APR 14 1945

Vorwort.

Diese Arbeit, die im pathologischen Laboratorium der Johns Hopkins University in Baltimore ausgeführt wurde, ist eine Fortsetzung einer früheren Arbeit über die Regeneration des Epithels, die im September an Roux's Archiv für Entwickelungsmechanik eingeschickt, daselbst im Druck ist. Aeussere Gründe veranlassen mich schon jetzt nach nicht viel mehr als zweimonatlicher Arbeit die bisher erlangten Resultate zu veröffentlichen und eine Reihe von Folgerungen daraus zu ziehen, die ich zum Teil experimentell zu prüfen bereits begonnen habe.

Die Berücksichtigung der Literatur sowie die Beigabe von Abbildungen muss den folgenden Publikationen vorbehalten bleiben.

Chicago, 19. Dez. 1897.

LEO LOEB.

Ferner beobachtete ich, dass die Epithelzellen in der Regeneration in das Bindegewebe und in den Knorpel eindringen können und beide auflösen. Ich verglich das mit der Thätigkeit der Magen- und Darmdrüsen, musste es aber unentschieden lassen, ob diese Thätigkeit mehr der Trypsin- oder Pepsinwirkung gliche, d. h. bei alkalischer oder saurer Reaktion stattfinde. Ich konnte ferner ein direktes Eindringen der Epithelzellen, die bei ihrer Wanderung ihre Form stark verändern können, in den Schorf beobachten. Auch hierbei drangen sie direkt in die tote Schorfmasse aktiv ein und lösten das Material auf. In langen Reihen zogen sie hinein, die hernach wie lange Fibrinfäden aussahen und die Richtung verrieten, in der die Epithelreihen gewandert waren. Diesen ersten Epithelmassen, die in der ungünstigen Umgebung bald abzusterben schienen, folgten neue, die schon mehr totes Material wegräumten, auf diese neue Epithelmassen, bis zuletzt an die Stelle des Schorfes Epithelgewebe getreten war. An die Stelle einer nekrotischen Masse war lebendes Epithelgewebe getreten. Ich verglich diesen Vorgang der Organisation eines Thrombus durch Endothelzellen und gab ihm den Namen „epitheliale Organisation." Bisher hatte man angenommen, dass nur das Bindegewebe, im erwachsenen Organismus ein Gewebe sui generis, eine tote Masse organisiren könne; *hiermit war zum erstenmal nachgewiesen, dass auch ein anderes Gewebe diese Funktion ausüben könne.*

Ferner war es mir möglich, die Herkunft der als Leucocyten bezeichneten Zellen am Grund der Wunde und in Teilen des Schorfes nachzuweisen. Sie waren Epithelzellen, deren Kerne unter den besonderen Umständen, in denen sie sich befinden, zerfallen. Insbesondere die Kerne *der* Epithelschicht, die ich obere Protoplasmaschicht nannte, hatten dieses Schicksal. Doch vermutlich beteiligten sich noch andere veränderte Epithelzellen daran. Ich konnte niemals aus Gefässen Züge von solchen Leucocyten beobachten, die etwa auswanderten. *Damit war der Nachweis erbracht, dass zum mindesten ein Teil der sogenannten Leucocyten aus Epithelzellen entstanden.* Ein Teil dieser Schlussfolgerungen wurde in dem Aufsatz über die Regeneration des Epithels direkt ausgesprochen, ein Teil angedeutet, über die blutkörperchenartigen Bildungen hingegen wurde noch nichts ausgesagt. Zum Schluss dieser Arbeit, die der Hauptsache nach bereits im Frühjahr 1897 beendigt war und sich in Roux's Archiv für Entwickelungsmechanik im Druck befindet, sprach ich die Hoffnung aus, dass weitere Untersuchungen Aufklärung bringen möchten über Verschiedenes, das bis jetzt nur vermutet werden könne.

Ich beschloss deshalb diese Regenerations- und Transplantationsversuche in grösserem Umfang fortzusetzen, ausgehend von den oben erwähnten neuen Thatsachen und Vermutungen. Insbesondere sprach ich auch die Absicht aus, in Bezug hierauf die vielfach zu Untersuchungen verwandte Cornea zu benutzen, da ich den bereits an-

gestellten Beobachtungen entnehmen zu können glaubte, dass die Verhältnisse hier ganz analog wie beim Hautepithel lägen. Die Regeneration der Cornea unter dem Aetzschorf, wurde meist als Entzündung der Cornea bezeichnet.

Herr Prof. Welch gestattete mir mit dem grössten Entgegenkommen, diese Arbeiten in dem pathologischen Laboratorium der Johns Hopkins University in Baltimore auszuführen. Ich erlaube mir, ihm hierfür meinen aufrichtigsten und herzlichsten Dank auszusprechen. Leider bin ich aus äusseren Gründen genötigt, schon jetzt, nach noch nicht dreimonatlicher Arbeit, die bisher erlangten Resultate zu veröffentlichen, sehr gegen meinen Willen, da die Versuche, die einer grossen Ausdehnung fähig sind, erst in ihrem Anfang stehen, und manches, was jetzt noch nicht ganz entschieden sein kann, bei etwas längerer Arbeit wohl entschieden worden wäre.

Bisher wurden zu diesen Versuchen die Haut, Leber und Niere von Meerschweinchen und Kaninchen benutzt; Versuche an den verschiedenen anderen Organen sind begonnen.

Versuche über die Regeneration dieser Organe wurden schon von den verschiedensten Forschern angestellt und auch über das Verhalten dieser regenerierenden Organe im Contakt mit nekrotischen Massen, wie sie der Schorf darstellt, liegen schon Beobachtungen vor. Meist wurden diese Erscheinungen mehr unter den Begriff der Entzündung, als unter den der Regeneration gebracht.

Was neu an diesen Versuchen ist, besteht in den Voraussetzungen, von denen ich bei diesen Untersuchungen ausging in Bezug auf die Entstehung bindegewebiger Strukturen und auf den Ursprung der Leucocyten aus Epithelzellen, besteht ferner bei einer Reihe von Versuchen in einer Versuchsanordnung, die es möglich macht, Probleme über die Gewebsumbildung in Angriff zu nehmen, die bisher dem direkten Versuch entzogen waren.

Was die neue Versuchsmethodik anlangt, so beabsichtige ich, diese noch weiter auszubilden. Sie steht erst in ihrem Anfang. In der ausführlicheren Mitteilung sollen eingehendere Angaben folgen.

Ich werde zuerst die Beobachtungen und Versuche an der Haut, dann an der Leber und Niere darstellen, indem ich mich vorläufig auf die prinzipiell wichtigen Punkte beschränke und die Aufzählung aller Einzelheiten, sowie die Abbildungen für bald folgende, in wissenschaftlichen Zeitschriften erscheinende Einzeldarstellungen verspare. Sodann folgt eine Uebersicht über die Gesichtspunkte, die für allgemeinere Fragen gewonnen sind, insbesondere auch in pathologischer Hinsicht.

1. Beobachtungen an der Haut.

Es kann, sobald eine Hautwunde gemacht wird und das Epithel regeneriert oder wenn ein Stück Haut transplantiert wird, leicht gesehen werden, dass die unteren Epithelschichten sich continuierlich in Cutisgewebe, resp. Bindegewebe verwandeln, und zwar sondert sich hierbei ein ectoplasmatischer Teil der Zelle von einem endoplasmatischen. Der letztere, der den Kern enthält. erleidet verschiedene Aenderungen. die aber gewisse Uebergänge zeigen.

Das Endoplasma kann ein ovaler grosser Körper werden, das Haemoglobinfarbe zeigt, der Kern schwindet allmählich unter dem Bild der Chromatolysis, ein rotes Blutkörperchen ist aus dem Endoplasma der Epithelzelle geworden.

Ist die Epithelzelle auf der Wanderung begriffen und daher langausgezogen, so scheidet sich ebenfalls das Endoplasma als ein sich mit Eosin stark färbender Körper, der gewöhnlich für ein rotes Blukörperchen gehalten wird, und auch ganz so aussieht. Die Grösse und Form dieser roten Blutkörperchen hängt also ganz von dem Zustand ab, in dem die Epithelzelle sich gerade befindet. Gewöhnlich wandern die Epithelzellen in Reihen, wenn eine Wunde gesezt ist. Dann verändern sich die Epithelzellen in der Mitte zu roten Blutkörperchen, die Epithelzellen am Rande aber, die langausgezogen sind, werden zu Gefässendothelien. Was in diesem Fall aus dem Ectoplasma wird, ist zweifelhaft. Ich habe hierüber mehr Beobachtungen an Leber und Niere wie an Haut gemacht, werde aber auch bald über die Haut berichten. Bei der regelmässigen Entwickelung der Cutis entsteht aus dem ectoplasmatischen Teil das Fasergewebe, das Endoplasma wird vacuolär, der Kern schrumpft, und liegt an einer Seite. Oft ist der Kern stärker tingierbar. Indem die hierbei stattfindende Schrumpfung senkrecht zur Richtung der Epitheldecke geht, nimmt das Cutisgewebe immer eine parallele Richtung ein in Bezug auf die Epitheldecke. Dicht unter dem Epithel ensteht so das subepitheliale Netz. Dabei sieht man oft in einzelnen Zellen die Kerne unter dem Bild der Karyorrhexis zu grunde gehen, während der Zellleib selbst einen hyalinen Charakter annimmt und Eosin stark aufnimmt. Zuletzt wenn der Kern geschwunden ist. bleibt ein roter Körper zurück, der Aehnlichkeit mit einem roten Blutkörperchen hat, Diese Art von Degeneration, die Verwandtschaft hat mit der von Pick in Nekrosen der Leber beschriebenen, zeigt zugleich Verwandtschaft mit dem Prozess der Umwandlung in rote Blutkörperchen und mit der in Leucocyten, die wir später kennen lernen werden. So haben

wir ganze Epithelzellmassen, in denen in der Hauptsache Auffaserung, d. i. Verbindegewebigung stattfindet, in einzelnen Zellen dazwischen diese Karyorrhexis und in anderen eine vacuoläre Umwandlung, indem der Kern seine Tingierbarkeit verliert und eine grosse Vacuole im Inneren entsteht. Hier haben wir wieder einen Prozess ähnlich dem Schwinden des Kernes in den Epithelzellen, wenn sie rote Blutkörperchen werden. Bei der Auffaserung des Ectoplasmas der Epithelzellen, sind es direkt die bei der Regeneration des Epithels so deutlich werdenden Fasern, die die Cutisfasern liefern. Nehmen die tieferliegenden Epithelzellen eine grössere Aktivität an in der Nähe eines Schorfes oder auch bei sonst einer reizenden Ursache (z. B. Entzündung); aber in geringerem Grade wohl auch im normalen Epithel, so schrumpfen die Kerne, nehmen oft rundliche, aber auch mannigfache andere Formen an, werden stark tingierbar und wandern in den Schorf oder in den nekrotischen Teil; jedenfalls entstehen diese Zellen aus den Epithelzellen. Dort scheiden sie Sekrete aus, die eine auflösende Wirkung haben; ihre Kerne zerfallen dabei, so dass Leucocyten aus ihnen entstehen. Dasselbe Schicksal haben die Stäbchenkerne der oberen Protoplasmamasse (welche in der Regeneration der granulirten Schicht und Hornschicht des normalen Epithels entspricht).

Aus den tieferliegenden Epithelzellen entstehen die Zellen mit den stärker tingierten Kernen, wenn eine grössere Aktivität herrscht. Sie stellen auch die Epithelzellen im Uebergang zum Bindegewebe dar. Es sind auch die Zellen die vielfach als Lymphocyten bezeichnet werden. Sie geben den Leucocyten Ursprung. Diese selben Zellen können auf die oben angegebene Weise, indem sie unterhalb des Epithels weiter wandern, zugleich sich vermehrend, zu Blutgefässen und roten Blutkörperchen werden. Auch direct im Schorf kann man diese Gefässe, die auf diese Weise entstehen, auftreten sehen. Ihre Entstehung ist so, dass ein Epithelzellenhaufen in einer Kolonne in den Schorf vordringt; diese erste Kolonne geht wohl meist sehr bald zu grunde unter den ungünstigen Verhältnissen, indem eine hyaline Masse zurückbleibt. Dann wandern in diesem schon ein wenig gebahnten Weg weitere Epithelzellhaufen nach und hier verwandeln sich die centralen Zellen, indem sie den Rest der toten Masse auflösen, in Leucocyten; die oft langgestreckten Zellen am Rande verwandeln sich offenbar wieder mit ihrem Ectoplasma in Fasern, die durchaus als Fibrinfasern im Schorf erscheinen. Das Fibrin entsteht also direkt aus dem epithelialen Protoplasma. Wohl alle Fasern im Schorf lassen sich auf solche Epithelzüge zurückführen. In anderen Fällen sehen wir solche Gefässe nur mit roten Blutkörperchen gefüllt. Es scheint, dass das Protoplasma der Leucocyten, nachdem das Chromatin, wie bei der Karyorrhexis verschwunden ist, das Eosin stark aufnimmt und ganz den Eindruck von roten Blutkörperchen macht. Gewisse Vorgänge in der Leber deuten

ebenfalls darauf hin, doch ist es auch vielleicht möglich, dass die Epithelzellen sich direkt in rote Blutkörperchen verwandeln. Dass die Epithelzellen selbst, ohne diese Metamorphose in Bindegewebszellen durchgemacht zu haben, in den Schorf ziehen und unter diesen ungünstigen Bedingungen zu Fibrinzügen werden, haben wir schon in der Einleitung erwähnt.

Zieht das Epithel in sehr langausgezogenen zusammengedrängten Zügen in das nekrotische Gewebe, das gewöhnlich Schorf genannt wird und das grösstenteils aus nekrotischem Epithel besteht, so werden die ectoplasmatischen Teile dieser Züge, indem sie zusammenzukleben scheinen, statt wie unter gewöhnlichen Verhältnissen zu Bindegewebe, zu dicken Fibrinsträngen. Oft sieht man ein solches Netzwerk von Strängen auch in die Cutis gehen, wenn das Epithel an diesen Stellen in Zügen in die Tiefe wanderte, dazwischen liegen dann Vacuolen von verschiedener Grösse und einzelne Kerne. Wie weit im einzelnen diese Umwandlung in Fibrin geht, wie viel noch den Bindegewebscharakter zeigt, muss in jedem Falle mit Weigerts Färbung untersucht werden. Ich habe das bereits begonnen. Aber auch hier scheint es das Ectoplasma zu sein, das sich in Fibrin umwandelt. Es wurde bereits erwähnt, dass diese Umwandlung des Epithels in Bindegewebe besonders deutlich da entsteht, wo eine Papille sich bildet; Ja, die Papillen bilden sich dadurch, dass an einem bestimmten Platz das Epithel sich bindegewebig umwandelt und Gefässschlingen bildet.

Eine besondere Form der bindegewebigen Umwandlung des Epithels muss noch erwähnt werden. Regeneriert Hautepithel und trifft es ein frei hervorragendes Haar, so umgibt es in dichten schmalen Zügen dieses Haar; es äussert sich hier wieder der Stereotropismus aller Epithelzellen, auf den ich schon früher aufmerksam gemacht hatte. Diese schmalen ausgezogenen Epithelzüge sehen schon ganz wie Bindegewebe aus. Wir werden später noch andere ähnliche Beispiele kennen lernen. Die entsprechenden Bilder, wie im regenerierenden Epithel, sehen wir auch im normalen Epithel, mit demselben subepithelialen Netz. Auch hier sehen wir in der Basalschicht Zellvermehrung. Wir haben daher allen Grund anzunehmen, dass das Epithel continuierlich sich in Cutis umwandelt und zugleich nach der Hornschicht zu wächst. Das würde zur Voraussetzung haben, dass auch das Bindegewebe continuierlich schwindet. Und so hätten wir hier eine Analogie mit dem Knochen, bei dem auch Knochensubstanz resorbiert wird. Diese Analogie geht, wie wir später sehen werden, noch weiter.

Es war mir aber auch möglich, das Entstehen des Granulations- und Narbengewebes in der Haut zu verfolgen.

Transplantiert man nämlich am Meerschweinchenohr weisse Haut, inmitten schwarzer Haut, so kann die weisse Haut für eine Zeitlang

anwachsen. *) Aber nach einiger Zeit bemerkt man oft die Entstehung eines Höckerchens und die transplantierte Haut wird emporgehoben, sie wird nekrotisch und fällt ab. Bei schwarzer transplantierter Haut sehen wir ebenfalls Höcker, wenn ein Teil der transplantierten Haut abgestossen wird. Ich konnte früher diesen Vorgang nicht erklären. Bei wiederholter Durchsicht meiner alten Präparate erkannte ich den Prozess. Da wo das schwarze Epithel an das transplantierte weisse stösst, beginnt das schwarze Epithel massenweise nach unten und seitlich unter das transplantierte weisse Epithel hinunterzuwandern. Wie ich das schon früher gezeigt habe, hat auch hier das Epithel die Fähigkeit, das Bindegewebe vollständig aufzulösen. Ja man kann in diesen Fällen gerade an der Stelle der Wanderung sehr oft den Ohrknorpel durchbrochen und in Regeneration begriffen sehen, in dem Knorpelloch sieht man zuweilen noch Epithelzellen ; ja diese Epithelzellen wandern noch weiter auf die andere Seite des Ohrknorpels bis zum Epithel der anderen Seite, und da so eine Wunde auf der Innenseite (der Seite der Cutis) gesetzt ist, fängt dieses an zu wuchern. Durch eine gewisse Art von Bindegewebskernen, die hintereinandergereihte langausgezogene Striche sind und zurückbleiben, kann man oft den Weg erkennen, den die Epithelzüge gemacht haben. Dass diese Kerne wirklich aus Epithelkernen entstehen, obwohl sie jetzt als typische Bindegewebskerne von einem bestimmten Charakter erscheinen, dafür fand ich später bei der Leber einen sicheren Beweis. Aber in der grössten Masse wandern die Epithelmassen horizontal unter der Epitheldecke, immer das Bindegewebe zerstörend. Gleichzeitig verwandelt sich in der Wanderung und Wucherung dieses Epithel im Bindegewebe, und da das Epithel, wo es sich in der Wanderung in Bindegewebe verwandelt, alle Uebergänge zeigt von Epithelzellen zu sogenannten Lymphocyten oder Granulationszellen, so entsteht hier das Granulationsgewebe. In demselben sieht man oft Gefässe, die sich vermutlich wie gewöhnlich in solchen Fällen aus den sich umwandelnden Epithelzellen bilden. Dieses Bindegewebe wächst nun direkt in die Höhe senkrecht auf die Epitheldecke zu, während sonst das Bindegewebe parallel der Epitheldecke verläuft, wenn es sich aus der Epitheldecke bildet. Aber hier wenden sich die Epithelzellen immer wieder herauf. Wo sie ein Haar treffen, umziehen sie es und wandern diesem entlang noch schneller als die andern Teile gegen die transplantierte unpigmentierte Epitheldecke, wo sie die Zellen sogar auseinanderstossen können. So entsteht der Höcker (Granulationsgewebe) aus Epithel. Alle alten Gefässe zerstört das wandernde

*) Siehe L. Loeb, Transplantationsversuche am Meerschweinchenohr. Archiv für Entwickelungsmechanik, Band VII, Heft 1 Diese Transplantationsversuche waren auf Veranlassung meines Lehrers, des Herrn Professor Ribbert, im pathologischen Laboratorium in Zürich ausgeführt worden.

Epithel, die Verbindung mit dem unterliegenden Gewebe wird aufgehoben und das weisse Epithel fällt ab. Das heruntergewanderte oder noch nachträglich immer wieder herunterwandernde Epithel bildet die neue Decke. Dass so besondere Cystenbildungen entstehen, will ich hier nur andeuten. Aber während das Epithel wuchert und vorwandert, geht fortwährend zu gleicher Zeit die Umwandlung in Bindegewebe vor sich, und zwar an den verschiedensten Stellen. Auf diese Weise wird oft ein Epithelzug in seiner ganzen Breite in Bindegewebe umgewandelt, wenn an einer Stelle die Verbindegewebigung weiter geht wie an den anderen. Und das ist der Grund, warum isolierte Zellhaufen an den verschiedensten Stellen unter dem Epithel zu finden sind. Dies ist wohl immer die Art, wie Epithel im Bindegewebe isoliert wird: Es geschieht nicht so, dass das Bindegewebe aktiv in das Epithel eindringt. Das Bindegewebe ist im allgemeinen inaktiv gewordenes Epithel. Sondern es geschieht dadurch, dass das Epithel an einer Stelle schneller zu Bindegewebe wird wie an der anderen. Nur in dem Augenblick, wo das Epithel sich in Bindegewebe umwandelt, wo das „embryonale" Gewebe entsteht, hat das Epithel noch Wanderfähigkeit. Und diese Wanderfähigkeit äussert sich, wie es scheint, darin, dass als Ausdruck der Contactreizbarkeit diese Zellen in Contact mit den epithelialen Gebilden wandern, von denen sie stammen, so eine concentrische Schichtung daherum hervorbringend. Aber es muss gleich hier bemerkt werden, dass in diesem Stadium die Zellen noch nicht eigentlich der vollen Verbindegewebigung anheimgefallen sind, da sie, wie das in der Leber besonders deutlich ist, in diesem Zustand noch epitheliale Gebilde machen können. Diese Hautepithelzellen können, wenn langausgezogen, fast isoliert werden, indem vielleicht nur mehr ein dünner Faden zwei hintereinanderliegende Zellen verbindet, der aber auch ganz zerreissen kann. Wir haben so epitheliale Wanderzellen.

Unnas Plasmazellen sind offenbar nichts anderes wie diese mehr oder weniger modifizierten Epithelzellen. Solche so von der Epitheldecke abgeschnürten Epithelzellenhaufen gehen nun zu grunde, und zwar, wie ich das schon früher beschrieb, als Riesenzellen. Das ist eine Art Untergang, wo die ganze Protoplasmamasse, Ecto- und Endoplasma ungesondert, zu grunde geht, nachdem vorher die verschiedenen Zellen verschmolzen sind. Ein solches Absterben als Riesenzellen ist also wohl unmöglich, wenn das Ectoplasma schon seine Umwandlung in Bindegewebsfasern begonnen hat, weil dann die ectoplasmatischen Membranen nicht mehr aufgelöst werden. So habe ich auch keinen Untergang als Riesenzellen beobachten können, sobald die Epithelzellen lang ausgezogen um das Haar herumgezogen waren und schon einen bindegewebsähnlichen Charakter hatten. Es kann nicht vom Mangel an Gefässen abhängen, dass diese isolierten Zellhaufen so zu grunde gehen, denn wenn die Epitheldecke zusammenhängend ist, ist

die Gefässversorgung keine bessere. Es scheint eben die Trennung vom Epithel zu sein, die die Riesenzellenbildung veranlasst. Sie findet statt, auch wo kein Haar vorhanden ist, und andererseits konnte ich sehen, wie die Epithelzellen zwischen die Haare eindrangen und sie zerlegten. Durch diese Fähigkeit der Epithelzellen, Gewebe aufzulösen, wird die Analogie mit dem Knochengewebe noch grösser: die Periostzellen bilden als Osteoblasten die Knochensubstanz und als Osteoklasten lösen dieselben Zellen die Knochensubstanz wieder auf. So sind die Epithelzellen die Cutisbildner und dieselben Epithelzellen lösen die Cutis wieder auf. Vielleicht beruht es auf derselben auflösenden Wirkung, dass wenn Epithel über Granulationen transplantiert wird, die Granulationen zu wuchern aufhören, indem die Epithelzellen nach unten vordringen. Ob es sich hierbei um die Ausscheidung derselben Fermente handelt, die Bindegewebe, Knorpel, Schorf und anderes auflösen? Erst diese Umwandlungsvorgänge im Epithel und diese auflösenden Fähigkeiten lassen uns die Cystenbildung in der Haut verstehen. Ich konnte nie beobachten, dass Retention eines Sekretes die Ursache war. Oft hatte die Cyste noch eine Oeffnung. Es war nicht Zug des umgebenden Bindegewebes, denn dieses war conzentrisch angeordnet, im Gegenteil übte die wachsende Cyste einen Druck auf das Deckepithel aus, indem dieses emporgehoben wurde. Die Cyste entstand so: Ein Epithelzellenhaufen, der zuerst noch in Verbindung mit dem Deckepithel sein kann, bildet in der Mitte eine Höhle, indem die Zellen verschwinden. Nach aussen wandern die Epithelzellen, sich vermehrend, weiter, indem sie das umgebende Bindegewebe auflösen. Zugleich aber bildet sich immer wieder neues Bindegewebe durch Umwandlung der äussersten Epithelzellen; dieses ist daher conzentrisch um das Epithel angeordnet. Allmählich hört die Proliferation des Epithels, in dem oft viele Mitosen zu sehen sind, auf, der Rest der Epithelzellen wird bindegewebsähnlicher und so kommt die Cyste in ihrem Wachstum zu einem Stillstand, indem die Wand zuletzt ganz bindegewebig sein kann. Wir werden ganz ähnliche Verhältnisse bei der Bildung anderer Cysten und der Adenome kennen lernen.

Nun habe ich aber direkt die Züchtung des Hautepithels auch ausserhalb des Körpers auf den verschiedenen Nährmedien begonnen. Ich brachte es z. B. auf Blutserum oder Agar, teils in den Brütschrank, teils in den Körper eines Tieres, um das Stück wärmer zu halten. Von der grossen Anzahl von Stücken, die ich so züchtete, habe ich erst eines untersuchen können, das ausserhalb des Körpers gezüchtet war. Ich hatte das Kaninchenepithel in dünner Schicht abgetragen, da wo es pigmentiert war, sodann dasselbe auf Blutserum gelegt und dann auf dem Körper eines Tieres befestigt. Cutis konnte kaum dabei gewesen sein, wenn aber das sogar der Fall gewesen wäre, so wird die Cutis sehr bald zu grunde gehen, schon darum weil sie von den Epithelzellen auf-

gelöst wird. Aber die Schnitte zeigten ganz deutlich, was sich ereignet hatte. Das Epithel war erhalten. Eine gewaltige Pigmentmenge hatte sich in den Palissadenzellen angesammelt. Unter dem Epithel lagen eine Reihe runde Körper, die von Zellhaufen aus den tiefsten Schichten des Epithels gebildet waren. Diese Zellhaufen hatten teilweise noch Pigment in jeder Zelle, entsprechend dem Umstand, dass diese Zellen herabgewanderte Palissadenzellen waren. In den meisten runden Zellkörpern war aber das Pigment geschwunden. In anderen hatte in der Mitte schon ein Zerfall des Epithels stattgefunden und es war eine echte Cyste da. Da herum zog konzentrisch Fasergewebe. Unter diesen Zellkörpern lag Fasergewebe, das ganz den Charakter des Narbengewebes trug, in welliger Anordnung, die noch sehr stark an die erwähnten Epithelkugeln erinnerte. Von der Palissadenschicht aus zogen lang ausgezogene Epithelzellenzüge hie und da herunter bis unter das Narbengewebe, dieses untere Narbengewebe so umfassend, wie das konzentrische Fasergewebe die Epithelcysten. Diese ausgezogenen Epithelzellzüge trugen schon einen ausgesprochen bindegewebigen Charakter, aber noch so, dass ihre Entstehung aus Epithelzellen deutlich war. Sie waren zuweilen noch stark pigmentiert. Ganz in der Tiefe zog sich noch hin und wieder ein zusammenhängender Pigmentstreifen hin und in dem Fasergewebe sah man öfters Pigmentkörper wie in der Cutis. Dies zeigt, dass das Pigment in den tiefsten Epithelschichten gebildet war. Hier sind keine Gefässe und doch hat eine starke Pigmentbildung stattgefunden. Während das Epithel sich verbindegewebigt, geht das Pigment allmählich verloren, die Pigmentzacken in der Cutis sind ein Rest davon. Ebenso nimmt nach der Hornschicht hin allmählich das Pigment an Menge ab. Das Epithel wandert direkt in das Blutserum herab, das ganze Stück ist drei- bis viermal so dick wie das ursprünglich transplantierte Stück. Aber das Epithel wandert an einzelnen Stellen weiter vor wie an anderen, verliert im Vorwandern allmählich sein Pigment und wandelt sich in Narbengewebe um. An einzelnen Stellen wandert dann offenbar das Epithel noch in Zügen nachträglich tiefer in das Bindegewebe. Dass aber all das Narbengewebe aus dem Epithel entstand, zeigt der Pigmentstreifen ganz in der Tiefe, der auf eine ehemalige Palissadenschicht hinweist, in der allein so viel Pigment sich findet. Im Ganzen laufen aber die Prozesse hier doch langsamer ab wie im Epithel unter anderen Umständen, und so findet ein geringerer Verbrauch des Pigmentes in der Palissadenschicht statt, das sich deshalb da in grossen Mengen ansammelt. Die Epithelzellhaufen und Cysten zeigen deutlich, wie durch Herabwandern des Epithels das Gewebe gebildet wird.

Das beweist also die Entstehung des Pigments in den malpighischen Zellen, und besonders in der Basalschicht. Ferner, dass diese Bildung unabhängig von Gefässen ist, dass das Pigment verschwindet im Zusammenhang mit den chemischen Aenderungen, die zur Bildung

der Cutis führen. Dass aber noch einige Reste übrig bleiben: das Cutispigment. Dass das Cutispigment dadurch entsteht, dass die Basalschicht des Epithels sich in Bindegewebe umwandelt. (Bei anderen Tieren, bei denen die Umwandlungsprozesse in den Geweben vielleicht in einem anderen Zeitmass verlaufen, mag das Pigment auch erst dann auftreten, wenn das Epithel sich verbindegewebigt.) Dass bei Meerschweinchen das Cutispigment auf diese Art entsteht, erklärt auch, dass wenn man pigmentiertes Epithel ohne Bindegewebe an eine Stelle bringt, wo vorher unpigmentiertes Epithel war, dass dann nach einiger Zeit in der Cutis Pigmentkörnchen zu sehen sind.*)

In Zusammenhang hiermit will ich auch noch erwähnen, dass wenn die untersten Epithelreihen sich in Bindegewebe verwandeln, die sekundär in die unterste Stelle gerückte Epithelschicht allmählich wieder pigmentiert wird. Ferner aber beweist dieser Versuch in Uebereinstimmung mit den anderen Beobachtungen, dass das Epithel unter gewissen Bedingungen Narbengewebe bilden kann. Mit der experimentellen Prüfung der hierbei massgebenden Faktoren bin ich beschäftigt. Wir wissen, dass auch sonst Narbengewebe sich bildet, wo eine Epitheldecke vorhanden ist, z. B. bei den Strikturen der Urethra, die sich im Laufe von Jahren bilden. Es liegt nahe, hier einen ähnlichen Ursprung des Narbengewebes anzunehmen, indem das Epithel seitlich und in die Tiefe wuchert, so Bindegewebe produziert und so die Abstossung des anderen Epithels veranlasst.

*) Vergleiche: Ueber Transplantationsversuche am Ohr des Meerschweinchens. Archiv f. Entwickelungsmechanik. Bd. VII, Heft 1.

2. Beobachtungen an der Leber.

Diese Versuche wurden in dem pathologischen Laboratorium der Johns Hopkins University begonnen als Fortsetzung der Beobachtungen an der Haut. Ich ging von den in der Einleitung angegebenen Voraussetzungen aus und nahm an, dass in der Leber, wie in allen allen anderen Organen die Epithelzellen, resp. allgemein gesprochen die Keimzellen, sich zu nekrotischen Massen geradeso verhalten wie die Epithelzellen der Haut gegen den Schorf. Wie ich das an anderer Stelle genauer auseinandersetzte, ist das, was gewöhnlich Schorf genannt wird, der Hauptsache nach schon einige Stunden nach Setzung der Wunde nichts als absterbendes, resp. nekrotisches Gewebe, enstanden durch Wanderung, verbunden mit gleichzeitiger Wucherung des Epithels resp. der Keimzellen über die Wunde. Ausgehend von den von mir beim Hautepithel gefundenen Thatsachen erwartete ich nun von vornherein, dass die Leberzellen sehr reichlich und schnell in die nekrotischen Massen eindringen, dass das Bindegewebe der Leber aus den Epithelzellen sich bildet, dass die Leucocyten durch Umwandlung der Leberzellen, resp. Keimzellen gebildet werden, und dass das, was man für aus den alten Gefässen gesprosste neue Gefässe mit Blutkörperchen und Leucocyten hielt, einen ganz anderen Ursprung hat (auch letztere Beobachtung war, wie oben ausgeführt, schon an der Haut gemacht). Die Analogie mit dem Verhalten des Hautepithels ist sehr weitgehend. Schon 5 Stunden nach der Operation, aber vermuthlich schon früher, sieht man eine ausserordentliche Thätigkeit in der Leber. Nicht nur direkt an der Stelle der Verwundung, sondern auch noch weiter weg (wie weit, soll noch genauer untersucht werden) ist in dem Gebiet zwischen den Leberläppchen eine ausserordentlich verstärkte Zellwucherung. Die Gallengänge dort wuchern stark; die Zellwucherung setzt sich continuierlich um die benachbarten Gefässe fest. Diese Zellen untergehen verschiedene Verwandlungen. Die cylindrischen Zellen des Gallengangs wuchern erstens als solche. Die Prozesse, die hierbei stattfinden, sind ähnlich wie bei der Cystenbildung in der Haut. Die Zellen wuchern stellenweise in das Lumen, an anderen Stellen nach aussen, und zwar in compakten Massen. Es findet nun fortwährend gleichzeitig eine Verbindegewebigung statt und so werden die Gallengangszellcomplexe losgelöst; so ein Haufen bildet nun im Inneren durch Metamorphose der Zellen ein Lumen, d. h. das Zellenprotoplasma wandelt sich in verschiedene Substanzen um, die eine schleimige oder flüssige Consistenz haben und keine

Structur mehr erkennen lassen. Eine Besonderheit hierbei soll nachher noch eingehender besprochen werden. Zugleich wuchern und wandern die Zellen nach aussen, das umgebende Gewebe auflösend. So entsteht aus einem abgesprossten Zellhaufen ein neuer Gallengang, der keine Verbindung mit dem alten zeigt, und das wiederholt sich oft. Aber auch kleinere Zellcomplexe oder einzelne Zellen lösen sich los und diese bilden nun die kleinen gallengangsartigen Bildungen, indem diese Zellen sich länger ausziehen und immer wieder mit anderen ähnlichen Zellen sich zu kleinen Kanälen, die aber die verschiedenartigste Form haben können, vereinigen. Aus diesen Zellen können nun weiterhin direkt die Leberzellenreihen gebildet werden, indem das Plasma in sich Vacuolen bildet, eine distinkte ectoplasmatische Membran sich sondert, und das Protoplasma, das vorher mehr Haemoglobinfarbe annahm (wie das alle Keimzellen thun) nunmehr Eosin aufnimmt. Die Bildung der Leberzelle aus den Keimzellen ist also ein Prozess, der manches Gemeinsame zeigt mit der Bildung des Bindegewebes aus Keimzellen, aber sich doch in anderen Punkten unterscheidet. Diese aus den Gallengängen hervorgehenden Zellen sind zuerst kaum verschieden von anderen ebenfalls aus den Gallengängen hervorgehenden Zellen, die stark Haemoglobin aufnehmen, aber bald eine erst noch besonders mit Haemoglobin sich färbende Faserung zeigen. Wie beim Hautepithel hängen diese Fasern direkt mit allen anderen Gallengangszellen zusammen. Diese letzteren Zellen ordnen sich conzentrisch um den Gallengang an, vielleicht ist auch hier Contaktreizbarkeit im Spiel, indem die Zellen im Entstehen um den Gallengang wandern; indem sie sich auffasern, kommt die conzentrirte Lage des Bindegewebes um den Gallengang zustande. Die Sprossen aber, die die grossen Gallengangsabzweigungen bilden, sowie die kleineren Gallenkapillaren stehen gewöhnlich radiär. Ueber die Ursachen hiervon folgt näheres später. Aber noch weitere Umwandlungen gehen vor sich: Wo diese Keimzellen an nekrotische Massen stossen, ziehen sie hinein und bilden hier Leucocyten, indem unter diesen gestörten Ernährungsverhältnissen, die Kerne zerfallen. Aber aus diesen Zellen werden nun, indem der Kern weiter zerfällt, rote Blutkörperchen. Diese roten Blutkörperchen sind nun aber viel kleiner, wie solche die direkt aus Epithelzellen entstehen. Hier sieht man oft das zurückgebliebene ectoplasmatische Netz, das offenbar Fibrin geworden ist, ausgezeichnet. Wie nun die Keimzellen in den Schorf vordringen, ist sehr verschieden und hängt von der Beschaffenheit des Schorfes ab, Dinge mit deren näheren Ausarbeitung ich beschäftigt bin. Sie können in Kolonnen von lymphocytenähnlichen Zellen vordringen, sie können Reihen bilden, die gewissermassen die Leberreihen oder Gallengänge en miniature sind, sie können als protoplasmatisches Netzwerk vordringen, wobei die Kerne oft gross bläschenförmig ausgezogen

sind. Aber auf einen Umstand möchte ich besonderen Wert legen; das ist, dass unter sehr verschiedenen Umständen diese Zellen mehr oder weniger den Charakter der Leber- und Gallengangszellen tragen; die mehr isoliert, ausgezogen vorwandernden Zellen haben z. B. oft kleine Zacken, die sie den polygonalen Leberzellen ähnlich machen. Nie sah ich das, bei vorwandernden Nieren oder Hautepithelien. Aber diese Zellen bilden nicht nur Gallengänge, Leberzellenreihen, das Leberbindegewebe, rote Blutkörperchen, Leucocyten, Lymphocyten, sondern auch Blutgefässe und Lymphgefässe. Diese Keimzellen setzen sich fort über die neben den Gallengängen liegenden Bildungen, die grosse Lumina zeigen, aber oft nur eine Endothelbekleidung haben. Hier kann dann in diesen Zellanhäufungen um die Gefässe der Leberzellencharakter zeitweise verschwunden sein, aber sobald diese Gefässe, die, wie man an anderen Stellen sicher nachweisen kann, aus dem Lebergallengangskeimgewebe entstehen, im Innern rote Blutkörperchen, oder Lymphocyten oder Leucocyten zeigen, haben diese Massen im Inneren der Gefässe die Anordnung der Leber resp. Gallengangszüge, aus denen sie entstanden sind. Auffallend ist auch, dass das eine Gefäss nur rote Blutkörperchen enthält, ein anderes nur Leucocyten. Sie sind in Wirklichkeit nur umgewandelte Leberzellen, resp. Gallengangsreihen, die im Schorf ganz isoliert auftreten können und alle Uebergänge zu den ursprünglichen Bildungen zeigten. Diese Züge können unter sehr ungünstigen Umständen in ganz nekrotischen Massen zu den feineren oder dickeren Fibrinbalken sich umbilden, indem das Fibrin sich aus dem Ektoplasma bildet. Sind die Ernährungsverhältnisse besser, so bilden diese Zellzüge Leberzellenreihen. Kommt aber ein Gallengang an der Oberfläche der Wunde in eine Masse, die keine nekrotischen Elemente enthält und dem Vordringen keinen Widerstand entgegensetzt, so bilden sich im Laufe einiger Stunden (vielleicht noch viel schneller) Adenome, resp. Adenocarcinome. Der Prozess ist prinzipiell derselbe, wie er oben für die Gallengangwucherung beschrieben wurde, nur geschieht alles in viel grösserem Umfang und man kann direkt die Formation der verwickelten Bildungen, die man in Adenomen und Cysten sieht, entstehen sehen. Alles geht aus von einem soliden Zellenzug der Gallengangszellen. Diese werden hier dreimal so hoch wie gewöhnlich. Ausserordentlich starke nach der Peripherie gerichtete Zellwucherung und Wanderung findet statt. Zugleich nach der Aussenseite Bildung des Bindegewebes und eines Endothelrohres, das vorläufig ebensowohl die Anlage eines Lymph- wie Blutgefässes sein kann. Im Inneren entsteht auf die beschriebene Weise ein Lumen. Dann zugweises Vorwuchern und Vorwandern nach innen und nach aussen zu gleicher Zeit. Ganze Zellzüge werden getrennt durch Verbindegewebigung. An anderen Stellen wuchert dann das Epithel weiter. Eine ganz charakteristische Art von Bindegewebe entsteht, wenn ganz compakte

Epithelmassen sich so metamorphosieren. Das so entstehende Bindegewebe zeigt im Charakter seiner einzelnen Elemente sowohl wie in der Anordnung dieser Elemente alle Uebergänge zum adenomatösen Gewebe, aus dem es entstanden ist. So wird das Adenom schon nach 5 Stunden von einer bindegewebigen Kapsel eingehüllt. Nach einem Tag, wo ich dieselbe Bildung beobachten konnte, war die Sache schon weiter vorgeschritten. Durch dieses Bindegewebe, das ganz dem ähnlich ist, das ich sah, als wandernde Hautepithelzüge durch den Knorpel bis auf die andere Seite vordraugen (lange Streifen die parallel angeordnet sind), brechen dann die adenomatösen Epithelzüge wieder durch, vermöge des verdauenden Sekretes. Nun wuchern hier die Epithelzüge nach aussen (glandulärer Typus) und nach innen (papillärer Typus) zu gleicher Zeit. Die zusammentreffenden Züge verschmelzen zu einer Masse. Zugleich wieder nach einer Seite Bildung des Bindegewebes durch Umwandlung der Zellen, die bindegewebig werden. Dann wieder zeitweise plötzlicher compakter Uebergang einzelner Züge in Bindegewebe, wobei das langstreifige Gewebe zustande kommt. Fortwuchern des Epithels nach aussen und innen und eine bestimmte Art Metamorphose nach innen, die in der Umwandlung der Zellen in eine schleimige Masse zu bestehen scheint. Das sind Grundprinzipien der Bildung der Adenome und Cysten und so sind wohl alle Bildungen, die dabei vorkommen, zu erklären. Immer nun findet man an der Aussenseite der Drüse, wo die Zellmassen auch hinwandern, mit dem Bindegewebe dieses Endothelrohr. Bei dieser Entstehung des Adenoms, resp. der Cyste ist es unmöglich, dass das Endothelrohr alten Gefässen entsprosst und so den Zügen des Epithels folgt. Denn das Epithel löst ja immer wieder das umgebende Gewebe auf bei seiner unregelmässigen Sprossung. Die Aufrechterhaltung eines Zusammenhanges mit einem entfernten Gefäss ist vollständig ausgeschlossen. Dies ist ein weiterer sicherer Beweis, dass dieses Endothelrohr nur modificiertes Epithel ist. Aber in dem Inneren der so entstehenden Bildung, die die Charaktere eines Adenoms und einer Cyste zugleich zeigt, findet noch ein merkwürdiger Vorgang statt. Die langcylinderischen Epithelzellen nehmen keine Farbe mehr an, aber bei genauem Zusehen kann man wahrnehmen, dass sich auch hier wieder ein ektoplasmatisches Gerüstwerk von einem endoplasmatischen Teil sondert und der letztere wird ein grosses ovales, haemoglobinhaltiges rotes Blutkörperchen, das als ein Megaloblast zu bezeichnen ist, in dem zuerst noch Andeutungen eines Kernes sind. Diese roten Blutkörperchen, die deswegen so gross sind, weil die Epithelzelle aus der sie sich gebildet hat, sehr gross ist, haben oft noch ganz die Anordnung des Adenoms. aus dem sie entstehen. Wir wissen nun. dass Cysten oft Haemoglobin enthalten, wie z. B. die Thyreoideal und Ovarialcysten. Hier haben wir die Erklärung. Ihr Inhalt, sei er flüssig oder colloid, ist aus umgewandelten

Zellen gebildet. Das Haemoglobin bildet sich aus den Zellen. Der Hauptsache nach wird wohl der ektoplasmatische Teil die Flüssigkeit liefern, die das Fibrinogen enthält. Diese roten Blutkörperchen schwinden übrigens auch wieder und liefern wohl hauptsächlich neben Haemoglobin das Nucleoalbumin und Lecithin etc. des Sekretes. Wir haben alle Ursache anzunehmen, dass die Galle auf ganz ähnliche Weise entsteht, indem das Pigment ein Umwandlungsprodukt dieser roten Blutkörperchen oder die Vorstufe des Haemoglobin ist.

Aber nicht nur in den Gallengängen herrschen diese Umwandlungsprozesse, die Leberreihen selbst wachsen, wo sie verletzt sind. An der Stelle der Verletzung nehmen die Zellen wieder den Charakter der Zellen wachsender Gewebe an, der vacuoläre Bau der Zelle schwindet, das Protoplasma wird homogen, färbt sich mehr mit Haemoglobin wie die ausgebildete Leberzelle, stärkere Kernvermehrung findet statt. So dringt die Leberreihe in den Schorf vor, der zurückbleibende Teil wird, während die Spitze weiter wandert, zur typischen Leberzelle. Auch scheinen die Leberzellen mehr isoliert netzförmig im Schorf vordringen zu können, ebenso wie die Keimzellen. Mitosen findet man zuweilen in der Gegend des Gallenganges. Zuweilen haben auch die Leberzellen weiter weg davon eine Kernveränderung erlitten, die an das erinnert, was Arnold indirekte Fragmentation nennt. Aber bei dieser ausserordentlich starken Kernvermehrung, die besonders im Keimgebiet stattfindet, reicht wohl die indirekte Teilung nicht aus. Und da wir oft viele Kerne dicht zusammenliegen sehen, so müssen wir wohl hier, ebenso wie ich das für die Haut nachwies, auch amitotische Teilungen annehmen. Aber nicht nur einzelne Leberzellenreihen werden regeneriert, es finden sogar im Laufe der ersten beiden Tage schon, ja schon in den ersten Stunden eine Neubildung von Leberläppchen statt. Um die Vorgänge hier zu verstehen, muss man eine Thatsache berücksichtigen: Es findet hier eine fortwährende Neubildung von typischem Lebergewebe und eine fortwährende Nekrose von Lebergewebe statt. In den Blutschorf ziehen zuerst, und zwar schon in den ersten Stunden nach der Operation die Leber- und Gallengangzellen in dichten Zügen hinein. Der Schorf bekommt ein ganz streifiges Aussehen dadurch. Die Zellen lösen den Schorf teilweise auf. Aber dabei gehen sie in dieser Umgebung selbst bald zugrunde und werden dann zu roten Blutkörperchen und teilweise zu Leucocyten. Neue Leberzellenzüge ziehen nach, die schon etwas gebahntere Wege finden und sich länger halten. Immer wieder finden neue Organisierungsversuche statt. Zugleich bilden die Leberzellen Gefässe. Aber auch das an das Schorf stossende Lebergewebe wird nekrotisch, vermutlich weil ja auf ein gewisses Gebiet die Cirkulation unterbrochen ist. Auch in dieses nekrotische Gewebe zieht das neue Lebergewebe, den Bahnen des alten folgend (Contaktreizbarkeit), die neuen Züge werden wieder nekrotisch, bis zuletzt die neugebildeten Gefässe sich mit den alten Gefässen vereinigt haben

und wieder eine richtige Nahrungszufuhr stattfinden kann. In dieses nekrotische Gewebe sieht man nun von allen Seiten die Leberläppchen hereinwachsen. Die Gallengänge scheinen am schnellsten zu sein in der Wanderung. Radiär von da gehen die Leberreihen ab. Was bestimmt nun den Aufbau der Leberreihen? Einen Faktor habe ich durch Versuche nachweisen können. Ich brachte Haare und Schwämme in die Leberwunde und sah, dass sobald die Leber- und Gallengangsreihen in Berührung waren mit einem festen Körper, den sie in Reihen, die meist um den Fremdkörper selbst lang ausgezogen waren, umwanderten. Etwas entfernt davon kommen schon die typischen Leberzellenreihen, alle conzentrisch um das Haar als Mittelpunkt angeordnet. Dieses Bild hatte ich in verschiedenen Fällen. Es beweist erstens eine wirkliche Neubildung ganzer Leberzellenreihen um das Haar, das im Grund der Wunde lag. Zweitens aber beweist es ein den Aufbau der Organe bestimmendes Element: den Stereotropismus. Um einen Fremdkörper ziehen im Contakt mit ihm die Leberzellenreihen herum, um diese Leberzellenreihen kommen neue. Statt eines Leberläppchens haben wir willkürlich eine Leberkugel erzeugt. Wir können das als eine Art der von J. Loeb entdeckten Heteromorphosen betrachten, aber nicht als eine Organheteromorphose, indem durch einen äusseren Faktor an Stelle eines Organs ein davon verschiedenes erzeugt wird, sondern als eine Strukturheteromorphose in dem willkürlich durch ein äusseres Moment die histologische Struktur geändert werden kann. Dies zeigt uns, dass der Stereotropismus beim Aufbau der Leber wichtig ist. Ebenso umziehen die Leberzellenreihen ein Stück Agar, das in der Wunde liegt. Deshalb folgen die Leberzellenreihen auch den Reihen eines nekrotischen Läppchens. Erst glaubte ich, der Contakt mit den Gefässen bestimme in der regenerierenden Leber den Aufbau in zu den Capillaren parallelen Reihen. Aber die Capillaren und wahrscheinlich auch die grösseren Gefässe werden ja vom Lebergewebe selbst erzeugt. Und dann sehen wir ja, dass die Leberreihen in der allerverschiedensten Anordnung um Fremdkörper wandern. Bei der embryonalen Anlage entstehen vermutlich die Gefässe ähnlich wie bei der Regeneration.

Diese Ansammlung der Leberzellen um die Fremdkörper ist immer sehr ausgesprochen. Auch wenn die Zellen mehr isoliert wandern, findet immer eine Haufenbildung, um ein Haar zum Beispiel, statt, indem die Zellen herumziehen, während weiter weg die Zellen sich nach allen Richtungen zerstreuen. Es ist möglich, dass hier neben der stereotropischen Reizbarkeit auch eine chemotropische vorhanden ist, aber sicher ist das nicht; besonders ist das möglich, wenn die Zellen sich am Schorf ansammeln. Diese Zellen können nun verschiedene Metamorphosen eingehen. Sie ziehen in langausgezogenen dünnen Reihen, die man sicher noch als Leberzellen erkennen kann (resp. als Gallengangszellen), die aber allmählich mehr einen bindegewebigen

Charakter annehmen. Sie bilden das Bindegewebe, das einen Fremdkörper einkapselt. Aber diese Ansammlung von Leberzellen ist es auch, die die Grundlage bildet zur Bildung der Riesenzellen. Wann gerade die Riesenzellenbildung stattfindet und wann die Verbindegewerbigung, ist im einzelnen noch näher zu untersuchen. Die Zellen müssen wohl einen stärkeren Protoplasmakörper haben bei der letzteren Umbildung. Weitere experimentelle Untersuchungen werden wohl hierüber Aufschluss geben. Jedenfalls entstehen die Riesenzellen aus solchen Zellhaufen, wobei eventuell auch noch Kernteilung eine Zellvermehrung herbeiführen mag. Auch die Maschen des Schwammes werden von diesen Zellen ausgefüllt und so entsteht aus den Leberzellen das Lebernarbengewebe dann, wenn die Verbindegewebigung des Lebergewebes, dem der richtige Kreislauf fehlt, complet ist.

Es bleibt noch ein Punkt zu besprechen: die Fähigkeit der Leberzellen andere Stoffe aufzulösen. Bringt man Agar in die Leber, so kann man direkt die Leberzellen auf dem Agar züchten. Aber ich werde auch versuchen, die Leberzellen ausserhalb der Leber auf Agar zu züchten, wie ich das schon mit der Haut gethan habe. Die Leber, resp. Keimzellen, setzen sich an der Oberfläche des Agar fest und lösen ihn auf. Zuweilen behalten sie hiebei noch eine kurze Zeit ihren bläschenförmigen Kern. Meist aber zerfällt (im Gegensatz zu den Haut- und Nierenepithelien) der Leberzellenkern sofort in mehrere Fragmente, so dass Leucocyten entstehen. Damit hängt es wohl zusammen, dass diese Leberzellen um den Agar nicht wie die Haut- und Nierenepithelzellen Riesenzellen bildet. So lösen sie also wohl durch Ausscheidung von Fermenten vielleicht auch sonstiger Stoffe den Agar auf und zuweilen ragen kleine Papillen solcher schon weiter vorgedrungenen Leberzellen in den Agar herein; wo aber die Gallengangszellen dicht an den Agar stossen, wandern diese Zellen in grösserer Zahl an den Agar heran und da werden grosse Stücke aus dem Agar herausgefressen, so dass zuweilen Inseln von Agar übrig bleiben. Auch auf der nach der Bauchhöhle gerichteten Seite des Agar wandern die Keim-Leberzellen herüber und fressen den Agar an. Hierbei bilden sie zuweilen wieder Reihen, die an die Gallengänge oder Leberreihen erinnern. Dann aber wenn der Kern zerfallen ist, haben wir einen Eosin annehmenden Zellkörper in einer aus dem Ektoplasma gebildeten Schachtel liegen und diese roten Körper sehen ganz wie rote Blutkörperchen aus. Entsprechend der geringen Zellgrösse sind diese Körperchen kleiner, wie die aus den Gallengangsepithelien direkt entstehenden. Sie haben erst einen starken Glanz. Diese Art der Umwandlung würde wohl gewöhnlich zur hyalinen gezählt. Diese Körper schwinden nun zuletzt und das Netz bleibt allein zurück.

Ich habe auch wiederholt Haut in die Leber transplantiert und bereits einige Stücke davon untersucht. Aber hier fand ich wohl die

Haare der Haut, und konnte dabei beobachten, dass die Leberzellen sogar in die Haare eindringen und sie offenbar zerstörten. Aber wo die Haut hätte sein sollen, fand ich schon nach 5 Stunden nur mehr ein fast homogenes Material mit Leberkeimzellenzügen darin. Sollte die Leber eine so starke auflösende und zerstörende Kraft haben? In der Niere hält die Haut sich. Weitere Untersuchungen müssen das sicherstellen.

Sind nun wieder die Leberläppchen normal gebildet, so ist doch noch oft das Keimgewebe, das heisst das Gallengangsgewebe und seine Derivate in Wucherung. Hier findet man nun vielfach wie diese Keimzellen, wie langausgezogene Bindegewebezellen, zwischen die Leberreihen vordringen und offenbar Bindegewebe bilden. Hier haben wir den Beginn der Lebercirrhose. Darauf soll später im allgemeinen eingegangen werden.

3. Beobachtungen an der Niere.

In sehr vielen Beziehungen ist das Verhalten der regenerierenden Niere nekrotischen Massen gegenüber ganz analog dem der Leber und der Haut. Wie wir bei der Leber ein Keimgewebe aus den Gallengängen sich bilden sahen, das die verschiedenste Form annehmen und die verschiedensten Umwandlungen eingehen kann, so haben wir auch bei der Niere ein Keimgewebe, das meist die Form von langen, dünnen Zellzügen annimmt, die, wenn zwei nebeneinander ziehen, wie kleine Harnkanälchen aussehen, die aber auch in grösserer Anzahl nebeneinander hinziehen können. Aber je nach den Umständen können diese Kanälchen auch als Massen isolierter Zellen auftreten, sie bilden die Leucocyten. Sie bilden die roten Blutkörperchen, indem auch hier das ektoplasmatische Netz dazwischen bleibt, sie bilden die langen Fibrinzüge im Schorf, sie bilden das Bindegewebe zwischen den Fremdkörpern, die sie rings umziehen (Stereotropismus). Sie können aber auch die regelmässigsten epithelialen Kanäle, Cysten mit schönem, regelmässigen Cylinderepithel bilden. Aus ihrer Wand bildet sich, sogar wenn sie harnkanälchenartige Bildungen gemacht haben, unter Umständen, wohl dann, wenn sie nicht genügende Nahrungszufuhr haben, Bindegewebe, zuerst an der von dem Kanallumen abgewandten Seite, dann auch zwischen den einzelnen Zellen. Aber auch die gewundenen Harnkanälchen scheinen direkt in den Schorf vorzudringen; hiebei geht das Lumen des Kanals verloren und eine protoplasmatische Masse dringt vor und es scheinen auf diese Weise von ihnen aus auch Glomeruli neugebildet zu werden. Dafür, dass überhaupt Glomeruli neugebildet werden, spricht auch folgender Umstand: Ich brachte Agar in die Nierenwunde und untersuchte das Stück 9 Tage nach der Operation. Der Agar war in der Mitte nach allen Seiten von den oben beschriebenen Nierenkanälchen durchzogen, die dabei grossenteils einen Charakter angenommen hatten, der teils mehr dem Sarkom, teils dem Carcinom glich. Also es war ein grosser Teil des Agars aufgelöst. Nun fanden sich aber ganz dicht am Rande des Agar, nicht in der Mitte desselben eine Reihe von Glomeruli. Wir müssen annehmen, dass sobald die Nierenzüge schnell durch den Agar ziehen, es nicht zur Bildung von Glomerulis kommen kann, dass aber die Verhältnisse anders liegen, wenn in der Continuität mit dem anderen Nierengewebe die Nierenkanäle seitlich in den Agar vordringen. Wir machen ja immer wieder die Beobachtung, dass die äusseren Verhältnisse, unter denen sich die Gewebswucherung und Wanderung abspielt, massgebend sind für das Resultat. Um Haare, im Schwamm, als

nekrotischen Bluthaufen erscheinenden Massen, treten die Nierenreihen in den langen Zügen auf, die an die Harnkanälchen erinnern. In nekrotischen Blutmassen verwandelt sich das Ektoplasma in Fibrin, um Fremdkörper in Bindegewebe, weshalb Fremdkörper immer in Bindegewebe eingekapselt werden. Auch in absterbendem Nierengewebe haben diese Züge die Tendenz Bindegewebe zu bilden. Ziehen sie hingegen in den Agar, so bilden sie teils noch solche Züge, teils aber sehen wir Zellhaufen, ohne ektoplasmatische Membran um die Zellen. Wir haben Rundzellensarkome, oder wenn einzelne bindegewebig werdende Nierenkanälchenzüge dazwischen ziehen, kommt die Formation des Alveolarsarkoms zu stande, und von da finden sich dann Uebergänge bis zum Carcinom, wenn durch diese Züge der alveoläre Charakter etwas stärker ausgeprägt wird. Den Agar lösen diese sarkomatösen Nierenzellen nun auf, sie sitzen ihm fest auf, wie Bakterien. Sie scheiden Sekrete aus, die ihn auflösen. Bei den am weitest vorgedrungenen zerfällt der Kern in kleine Partikel (Leucocytenform). Aber die grosse Masse derselben dahinter behält ihren charakteristischen Kern. Und dadurch unterscheiden sie sich von den Leberzellen, die in diesem Fall sofort zu Leucocyten werden. Auch das beweist, dass diese „Phagocyten" sehr verschiedener Herkunft sind. Also während im Schorf und im Nierengewebe eine ektoplasmatiche Membran vorhanden ist, fehlt dieselbe auf dem Agar bei sehr vielen Zellen und so bildet das Protoplasma mehrerer Zellen eine Masse, eine Riesenzelle. Im Uebrigen untergeht offenbar das Zellprotoplasma, wenn der Kern dann schwindet, ähnliche Metamorphosen wie die zur Bildung der roten Blutkörperchen führenden, nur bilden die Zellen eine Masse. Doch sieht man auch oft aus den Zellen um den Agar typische Haufen von roten Blutkörperchen entstehen. Ist nun der Agar mehr oder weniger aufgelöst, so wandern in der dadurch entstandenen nicht färbbaren Substanz die Nierenzellen in der Rundzellenform vor, also als Lymphocyten. Das ist die Form der Zellen, die entsteht, wenn sehr aktive Vermehrung stattfindet und die Ernährungsverhältnisse nicht ungünstige sind, resp. keine starken Toxine einwirken. In letzterem Fall findet ein Kernerfall statt, Leucocyten entstehen. Indem diese, wie oben beschrieben, entstandenen roten Blutkörperchen zwischen lang ausgezogenen Nierenkanälchenzügen liegen, entsteht das Bild von Blutkörperchen führenden Gefässen. Diese Nierenkanälchen können nun auch in Gebilde ziehen, die wie absterbende Glomeruli aussehen und diese mit Kernen erfüllen. Erst ist die ganze Kapsel ausgefüllt, aber bald verschwinden die Teile an der Kapsel und wir haben einen typischen Knäuel. Vielleicht können so auch neue Glomeruli gebildet werden. Jedenfalls können diese Harnkanälchen, nachdem sie einen Schorf organisiert haben, eigentümliche Cysten mit schön gebildeten regelmässigem Cylinderepithel bilden und zwar auf folgende Weise: Eine ganze Reihe solcher Züge, vielleicht 4 bis 5, ziehen parallel im

Schorf dahin. Dann umziehen sie ein nekrotisches Gewebe und indem sie in Schraubenzügen in die nekrotische Masse eindringen, wie ich das bei der Haut schon in einer früheren Arbeit beschrieben habe, organisieren sie diese nekrotische Masse („epitheliale Organisation"). Aber nun zerfallen die Zellen in der Mitte und die Zellen an der Peripherie werden höher, werden zu einem wohl ausgebildeten Kubischen, resp. Cylinderepithel. So kann aus einem Knäuel von 5 kugelförmig unter sich parallel herumwandernden Nierenkanälchenzügen eine so regelmässig gebaute Cyste werden. Die Bildung solcher Cysten scheint am Ende der Wanderung der Nierenzellenzüge stattzufinden. Es liegt der Gedanke nahe, dass das modifizierte Glomeruli sind, indem noch die Gefässe fehlen. Da hier keine richtige Blutversorgung da ist, gehen diese Gebilde bald wieder, nachdem sie entstanden sind, zu grunde. Oft steht so Cyste neben Cyste. Wie bei der Leber findet auch hier noch eine Zeitlang eine Wucherung und Wanderung dieser Nierenkanälchenzüge statt, nachdem das Nierengewebe regeneriert hat. Dann ziehen diese Züge lang ausgezogen wie Bindegewebe oder lang ausgezogene Endothelzellen zwischen die Harnkanälchen. Mit Van Gieson'scher Färbung nehmen sie schon eine rote Farbe an. Diese Züge müsste man wie die Gallengangs-Leberzüge als Nierenkeimzellenzüge betrachten. Sie sind in Wirklichkeit nämlich keine Kanäle. Aber ihre Form verrät immer wieder ihren Ursprung von der Niere und wenn an einzelnen Stellen unter bestimmten Verhältnissen dieser Charakter schwindet, so tritt an anderen dieser Charakter wieder deutlich hervor. Auch hier sieht man in der Niere solche Keimcentren wie in der Leber: Kernanhäufungen um die Gefässe. Man darf hieraus aber nicht schliessen, dass diese Zellen etwa aus den Gefässen ausgewandert sind, ein Schluss, der seit Cohnheim's Untersuchungen sehr oft gemacht wird, sondern das sind Nierenkeimzellen und diese bilden Bindegewebe, und dieses Bindegewebe bildet mit dem um die Gefässe liegenden eine Masse. Die Gefässe brauchen nur ein Endothelrohr zu haben. Wahrscheinlich sind auch diese Gefässe von der Niere gebildet. Alle Teile der Harnkanälchen scheinen im Stande zu sein, solche Nierenkeimzellenzüge zu bilden; doch ist das noch nicht ganz sicher.

Im einzelnen bleibt hier noch manches zu untersuchen. Nun transplantierte ich Haut direkt auf die Niere und auf Agar, den ich auf eine Nierenwunde legte. Folgende Vorgänge finden in dieser Haut statt: Während ich in der Leber in mehreren Fällen nur die Haare wieder fand, nicht aber die Epidermis, sind die Hautepithelzellen in der Niere noch nach 9 Tagen deutlich zu erkennen. Ja dieselben sind ausserordentlich stark gewuchert. Da wo die Haut dem Nierengewebe direkt aufliegt, ist keine Möglichkeit zur Wucherung vorhanden gewesen. Fast homogenes mit Van Gieson's Färbung tief rot gefärbten Bindegewebe hat sich da gebildet. Es ist das schon ein sehr weit vorgeschrittener Grad der Verbindegewebigung. Die Epithelzellen

dringen nun in Uebereinstimmung mit unseren früheren Beobachtungen in dieses Bindegewebe ein und lösen es auf, und zugleich wächst das Bindegewebe, indem sich wieder die tiefsten Epithelschichten bindegewebig umwandeln. Daran stossen die Nierenkeimzüge, die diesem Gewebe entlang ziehen. Diese werden zu Bindegewebe und so wird auch hier der Fremdkörper Haut durch Bindegewebe von der Niere getrennt. Aber dieses Bindegewebe ist natürlich nur modifiziertes Nierenepithel. Auf der nach aussen gerichteten Seite, wo die Hornschicht lag, liegen noch Reste von verhorntem Epithel. Aber nach beiden Seiten ist das Hautepithel mächtig gewuchert. Es ist auf beiden Seiten herumgewandert, so dass eine Lücke bleibt, wo die Hornschicht liegen sollte, und ist hier in compakter Masse in Umwandlung in Bindegewebe begriffen. Es kann gar kein Zweifel bestehen, dass es umgewandeltes Epithel ist; an einzelnen Stellen ist der Epithelcharakter noch ganz da, aber die Auffaserung und die früher beschriebene Vacuolenbildung beginnt schon, weiter fangen diese Fäserchen schon an sich bei Van Gieson's Färbung rot zu färben und bald ist der Bindegewebscharakter komplet. Er hat den Charakter des embryonalen Cutisgewebes, einen etwas myxomatösen Charakter, teilweise ganz den Charakter eines Spindelzellensarkoms. Erst sind die Kerne noch bläschenförmig, werden aber dann langgestreckt, streifenförmig, wie die Kerne des Gallengangsadenoms, wenn es wie früher beschrieben bindegewebig wird. Auf dieser Seite nun, wo alles neugebildet ist, da hier nur die Hornschicht lag, geht die Metamorphose weiter. Gefässe bilden sich (vermutlich aus den metamorphosierten Hautepithelzellen). Jedenfalls sind diese Gefässe ganz isoliert. In dem neugebildeten Cutisgewebe konnte ich noch keine Gefässe sehen. Um diese Gefässe treten Keimzellen auf, die von den Cutiszellen, resp. Epidermiszellen zu stammen scheinen, wenigstens kann man Züge von da herabverfolgen. Ja es schien uns, dass diese Keimzellen vielfach noch Pigment führten als Zeichen, dass sie ursprünglich von malpighischen Zellen stammten, wenn sie auch direkt vielleicht von den Cutiszellen kommen. Wie nun sonst das feingefaserte Bindegewebe sich in ein homogenes Gewebe umwandelt, so geht auch hier um die Gefässe und Keimzellen die Bildung eines mehr homogenen Bindegewebes vor sich. Keimzellen ziehen herum. Zwischen diesen Keimzellenkernen schwindet nun das homogene Gewebe, eine farblose Blase bleibt zurück, in der Peripherie ist ein Gerüst mit den Kernen der Keimzellen, wir haben eine Fettzelle, die also mehreren Zellen entspricht, gerade wie eine der beschriebenen Nierencysten sich aus einer ganzen Reihe von Nierenkeimzügen gebildet hatte, ebenfalls durch einen scheinbaren Substanzschwund, in Wirklichkeit aber durch Umwandlung in einen nicht färbbaren Körper. Aehnlich kommt die Bildung der Knorpelblase zu stande, aber durch andere chemische Prozesse. Dieses subcutane Fettgewebe ist also eine weitere Metamorphose des Cutisgewebes. Es

ist eine Metamorphose, die überall aus diesem feinen Fasergewebe hervorgeht, in diesem Fall aber modifiziert wird durch die Bildung von Gefässen und Keimzellen, die wahrscheinlich ihren Ursprung von den Cutis-, resp. Epithelzellen haben. Hier fand zugleich eine starke Vermehrung dieses subcutanen Fettgewebes statt. Die Nierenkeimzüge wandern nun auch vor, aber sie dringen nicht da ein, wo das wuchernde Hautepithel liegt. Wohl aber scheinen sie in das beginnende Bindegewebe stellenweise einzudringen, eine Thatsache die wieder in Uebereinstimmung steht mit dem früher beobachteten Verhalten der Epithelzellen gegen Bindegewebe. Wo nun die Haut dem Agar auflag, wuchs sie ausserordentlich stark in den verschiedensten Richtungen durch den Agar. Das Hautepithel sitzt dem Agar auf, wie die Nierenzellen, nur sind die Kerne meist mehr bläschenförmig. Auch das Hautepithel bildet Riesenzellen auf dem Agar. In Haufen, die Uebergänge zeigen von Sarkom zu Carcinom, indem die Anordnung bald die eines Rundzellensarkoms ist, bald distinkte Züge zu unterscheiden sind, sodass man eher von einem Carcinom reden könnte, zieht das Hautepithel vor. Daneben findet überall eine Verwandlung in Bindegewebe statt, das aber auch schwindet, sodass man ganz isolierte Hautepithelzellenhaufen findet. Dicht dabei findet man aber zuweilen das mit Van Gieson rot gefärbte Bindegewebe, das aus dem Epithel entstanden ist, auch in ganz isolierten Haufen. Hier nun findet vielfach eine Vermischung von Haut- und Nierenepithel statt, derart, dass Züge von beiden abwechselnd nebeneinander liegen, nicht aber, dass etwa eine Epithelart direkt in andere eindringe.

4. Ueber Umwandlungen in den Geweben und über die Auffassung der Regenerations-Erscheinungen.

Nachdem ich im Einzelnen die an drei ganz verschiedenen Organen, der Haut, der Leber und Niere, gemachten Beobachtungen geschildert habe, ohne allerdings auf die Einzelheiten einzugehen, will ich nun einige Punkte von allgemeiner Bedeutung hervorheben, die sich aus den bisher gemachten Untersuchungen ergeben. Ich war bei meinen Beobachtungen an der Haut davon ausgegangen, dass das Cutisgewebe sich aus dem Epithel bildet, dass die Leucocyten aus den Epithelzellen entstehen, dass die Epithelzellen durch Ausscheidung von gewissen Sekreten eine Blut und die Gewebe auflösende Thätigkeit entfalten.

Nun sahen wir, dass in der Haut, Leber und Niere das Bindegewebe ein Umwandlungsprodukt des Epithels ist. Und zwar können wir zwei Arten der Verbindegewebigung des Epithels unterscheiden: einmal vermehren sich die Epithelzellen und ein Teil dieser neu erzeugten Zellen wird fortwährend nach der Bindegewebsseite abgestossen und diese Zellen werden in der beschriebenen Weise Bindegewebe. Dann aber können auch ganze Epithelzüge compakt in Bindegewebe übergehen, wobei sie im Anfang oft noch ihre epitheliale Anordnung behalten. Ein besonders markantes Beispiel hierfür sahen wir an dem in 5 Stunden entstandenen Adenom der Leber. In 5 Stunden hatte sich da eine grosse Masse Bindegewebe entwickelt. Diese beiden Arten von Bindegewebe zeigen durch ihr Aussehen oft ihre Entstehung. Das erste ist parallel zu der Epithelplatte angeordnet, das letztere zeigt eine Struktur, die an die des Epithels erinnert. Ist nun bei der ersten Art die Epithelwucherung sehr stark, so nehmen die Zellen, wohl infolge der durch die starke Zellvermehrung gesetzten Bedingungen, die als Lymphocyten bekannte Zellform an, aus denen dann noch epitheliale Gebilde hervorgehen können, aber durch Auffaserung auch Bindegewebe. Aber wir können weiter gehen. Wir können sagen, es giebt nicht eine Art von Bindegewebe; es giebt so viele verschiedene Arten von Bindegewebe als es Epithelzellen giebt. Gewisse chemische und entsprechend auch morphologische Veränderungen werden wohl in allen Arten Bindegewebe gleich sein. In allen ist es das Ektoplasma, das die Collagen liefernde Substanz erzeugt. Aber daneben werden wohl auch, entsprechend den chemischen Unterschieden in verschiedenen Epithelzellen, im Bindegewebe aus den verschiedenen Organen gewisse Unterschiede sein. Auch morphologisch äussert sich das. Eine myocarditische Schwiele unterscheidet sich von dem Narbengewebe der

Haut. Erstere entstand aus der Herzmuskulatur, die wohl wie die Epithelzellen in nekrotisches Gewebe wuchs, letztere durch Umwandlung des Epithels. Die myocarditischen Schwielen erinnern demgemäss in ihrem Aussehen ganz an die Herzmuskulatur. Gemeinsam ist aber oft dem Bindegewebe im Entstehen der streifige Charakter, wobei das neugebildete Bindegewebe in der Haut oft myxomatös erscheint, hingegen in der Leber und Niere wieder etwas anders ist. Dass dann bei weiterer Metamorphose das Gewebe mehr homogen wird, ist ein Schicksal, das auch die verschiedensten Bindegewebe gemeinsam haben. Zuerst ist das Bindegewebe zellreich; es sind dann eben die Epithelzellen noch nicht alle untergegangen. Allmählich wird dasselbe zellärmer, indem die Epithelzellen schwinden und das von den Epithelzellen stammende Protoplasma die Umbildungen erleidet. Ich glaube, nachdem wir für drei so verschiedene Organe unsere Annahme bestätigt gefunden haben, können wir wohl die Ansicht aussprechen, dass es sich mit allen Organen ähnlich verhält. Doch habe ich Versuche an den verschiedensten anderen Organen begonnen, und ich hoffe bald im Stande zu sein, weiteres darüber mitzuteilen. So glaube ich z. B. annehmen zu können, dass das Bindegewebe des Uterus umgewandelte glatte Muskulatur ist, dass ebenso das Hornhautbindegewebe mit den Hornhautkörperchen umgewandeltes Epithel ist.

Die über die Regeneration und Entzündung der Cornea vorhandene Literatur hatte mich, schon bevor ich diese Arbeit begann, zu dem Gedanken geführt, dass hier an der Cornea ganz analoge Verhältnisse vorliegen wie an der Haut. Ich hatte deshalb auch gleich beim Beginn meiner Arbeit die Absicht geäussert, insbesondere auch die Cornea zu studieren. Die bei der Regeneration und Entzündung der Cornea längst bekannten Spiesse sind wahrscheinlich das Epithel, wie es sich in das Cornealbindegewebe umwandelt, geradeso wie die Epithelzellen der Haut bei ihrem Uebergang in die Cutis oft lang ausgezogene Zellen, die sich auffasern und hintereinander gereiht sind, zeigen. Um nur ein weiteres Beispiel anzuführen, müssen wir entsprechend den bisherigen Erfahrungen annehmen, dass die Neuroglia nichts als umgewandelte Ganglienzellen sind. Ich habe hierüber Untersuchungen begonnen.

Das Ektoplasma der Zellen verwandelt sich unter sehr ungünstigen Ernährungsbedingungen in Fibrin. Wir können das als vollständig bewiesen ansehen, da in den nekrotischen Herden und im Schorf, in dem—wie nachgewiesen ist—Fibrin auftritt, alle auftretenden Streifen diesen Ursprung haben. *Also dieses Fibrin ist umgewandeltes Ektoplasma von Epithelzellen. Aus dem Endoplasma der Zellen entstehen unter besonderen Verhältnissen, wenn sehr rasche Zellentwickelung und rascher Zelluntergang stattfindet, rote Blutkörperchen.* Diese roten Blutkörperchen entsprechen in der Grösse und Form den Zellen, aus denen sie entstanden sind. Doch können die grossen roten Blutkörperchen

und die Epithelzellen zu kleineren Partikeln zerfallen. Die verschiedenen sogenannten Degenerationen der Epithelzellen stellen—wie wir schon betont haben—ähnliche Vorgänge dar, wie die Blutkörperchenbildung. Wir können sagen, im Allgemeinen wird unter den Umständen, wenn aus dem Ektoplasma Fibrin wird, aus dem Endoplasma ein rotes Blutkörperchen, und wird, wie in der gewöhnlichen Entwickelung aus dem Ektoplasma Collagen, so werden aus dem Endoplasma unter Vacuolenbildung Bindegewebskörperchen. Sehr schöne regelmässige grosse rote Blutkörperchen sah man nun besonders in dem Gallengangsadenom nach dem Lumen zu, wenn die Zellen unsichtbar werden und so ein Lumen entsteht. Hier war nun auch das rote Blutkörperchen von einer Masse umgeben, die aus dem Ektoplasma entstanden war, aber diese war mehr eine homogene Masse und nahm keinen Farbstoff auf, ausser einzelnen Fädchen. Wir haben nun zugleich bewiesen, z. B. bei dem Adenom der Leber, dass die Endothelröhren und die Gefässanlagen sich durch Modifikation der aus dem Epithel entstehenden Zellen sich bilden, und auch sonst haben wir immer wieder Beispiele dafür gefunden, dass die Gefässe sich aus den Epithelzellen oder davon derivierenden Zellen bilden. Und diese Zellen wandeln sich vermutlich ebenso auch in die die Gefässwand bildenden Zellen um (glatte Muskulatur, elastische Fasern u. s. w.) Aber bei stark schädigenden Einwirkungen ist das erste Produkt aus den Epithelzellen, die teils in Zügen, teils mehr isoliert, wie die durch Fasern verbundenen Merenchymzellen wandern, die Leucocytenbildung. Diese finden wir im Schorf, aber sie bilden sich auch auf dem Agar. Indem der Kern schwindet, können auch hieraus roten Blutkörperchen ähnliche Bildungen entstehen. Man muss von roten Blutkörperchen ähnlichen Bildungen reden, da wahrscheinlich zwischen allen diesen als rote Blutkörperchen bezeichneten Bildungen Unterschiede, wie in der Grösse so auch im Haemoglobingehalt bestehen. Aber unter pathologischen Umständen finden wir ja im Blut ebenfalls Abweichungen. Wir fanden nun im Schorf ganze Epithelzellzüge, von denen die Randzellen schon etwas ausgezogen, die inneren Zellen aber Leucocyten waren. Im Allgemeinen schien es mir, dass diese Leucocyten dann deutlicher werden, wenn die Verhältnisse schon etwas günstiger sind, das heisst, wenn frühere Zellenzüge schon einen Teil des Detritus weggeschafft haben; im andern Fall verwandeln sie sich wahrscheinlich noch schneller in Fibrin und rote Blutkörperchen um. Auf dem Agar sind die Verhältnisse noch günstiger, so dass Haut- und Nierenzellen sich sogar eine Zeit lang halten, ohne mit ihren Kernen zu zerfallen, so dass da Riesenzellen entstehen. Dann aber verändern sie sich zu den als rote Blutkörperchen erscheinenden Bildungen. Also Leucocyten können allem Anschein nach roten Blutkörperchen den Ursprung geben. Diese Epithelzellen sind also auch Phagocyten und die als Leucocyten erscheinenden Phagocyten sind nur veränderte Epithelzellen.

Auch die elastischen Fasern der Cutis müssen sich aus dem Epithelektoplasma entwickeln, weil die Cutis eben keinen anderen Ursprung hat und Schütz nachgewiesen hat, dass alle die Fasern der Epithelzellen mit allen Fasern des Bindegewebes durch elastische Fasern vorhanden sind. Dieses zeigt aber noch einen weiteren Punkt: Aus dem epithelialen Ektoplasma ist wohl die zunächst entstehende Bildung des Elastin und aus diesem sekundär scheint das Collagen zu entstehen. Im nekrotischen Gewebe oder wo sonst schädigende Momente vorhanden sind, wird diese Entwickelung gestört, es kommt nicht zur Entwickelung von Elastin und Narbengewebe ist das Resultat. Das subcutane Gewebe sahen wir, leitet sich wahrscheinlich ab von der Cutis, in dem hier unter günstigen Verhältnissen (wenn das Gewebe nicht von nekrotischem Gewebe umgeben ist), auch die Zellen noch eine weitere Entwickelung durchmachen, wuchern, aber sofort mit ihrem Zellprotoplasma in das homogene Gewebe sich umwandeln, während die Kerne und das Protoplasma dicht herum sich in die polygonalen Felder des subcutanen Gewebes anordnen. Dieses homogene Gewebe ist nun auch unter ungünstigen Verhältnissen das Umwandlungsprodukt der Cutis. Wie weit nun eine solche Entwickelung der verschiedensten Gewebe aus Epithelzellen möglich ist, ist noch zu untersuchen. Wir stehen erst am Anfang dieser Untersuchungen. Wir haben sogar gezeigt, dass das Narben- und Granulationsgewebe aus dem Epithel entstehen kann. Aber es ist doch nicht auszuschliessen, dass auch die Endothelzellen der Gefässe Granulationsgewebe bilden könnten, das gegen die Epidermis zu wächst.

Weitere Stellen energischer Thätigkeit sind z. B. das Perichondrium und das Periostium. Wir können das Epithel diesen, das Bindegewebe als ihr dem Untergang entgegengehendes Umwandlungsprodukt dem Knochen und Knorpel vergleichen. Auch das Keimgewebe des Fettgewebes ist aktiv, aber es bildet sich wohl erst aus der Cutis.

Alle diese Zellen haben aber neben ihrer andere Gewebe schaffenden Thätigkeit (indem sie sich vermehren und ein Teill des Gewebes sich in diese sekundären Gewebe verwandelt) auch eine Gewebe auflösende Thätigkeit, ganz wie die Osteoclasten, die entprechend identisch sind mit den Osteoblasten. Ihr eigenes Umwandlungsprodukt ist schon ein relativ totes Gewebe und sie verhalten sich diesem gegenüber ähnlich wie dem Agar gegenüber. Also die bisherige Annahme, dass jede Zelle nur eine gleichartige schaffen könne, ist nicht richtig. Aus jeder Zelle können eine Reihe von Produkten werden und unter verschiedenen Umständen finden die verschiedenen Umwandlungen statt. Die Grenzen hiervon sind erst noch zu erforschen. Aber dieser morphologisch verschiedenen Entwickelung sehen wir parallel gehen eine chemische. Die morphologische ist durchaus gebunden an die chemische. Wenn das faserige Cubisgewebe aus dem ganz anders aussehenden Epithel entsteht, so kommt das von der Bildung von Collagen aus dem Ekto-

plasma. Wenn rothe Blutkörperchen entstehen, so ist das gebunden an die Bildung von Haemoglobin. Es kommt ein etwas anderes Produkt zu stande, wenn das in schon ausgebildeten adenomatösen Gallengangszellen geschieht, als wenn es in schon in der Wanderung und in Umwandlung in Bindegewebe resp. fibrinöse Massen begriffenen lang ausgezogenen Zellzügen geschieht.

Also bei starkem Wachsthum werden unter sonst genügenden Bedingungen aus den verschiedensten Zellen, wie zum Beispiel Gallengangszellen und Hautepithelzellen, Haemoglobin und Blutkörperchen gebildet. Dies lässt auf eine weitgehende Uebereinstimmung in den chemischen Grundvorgängen in allen Zellen schliessen. Entweder ist in allen das Haemoglobin vorhanden, verändert sich aber sehr bald nach seiner Entstehung, oder es ist eine Vorsubstanz des Haemoglobin in allen Zellen. Und von diesem gemeinsamen Ausgangspunkte aus gehen dann die chemischen Prozesse in verschiedenen Zellen etwas modifiziert vor sich. In den Epithelzellen des Gallengangs oder der Leber bildet sich aus diesem Grundstoff Gallenfarbstoff, in den Epithelzellen der Haut Melanin. Dass besonders das Melanin in seiner chemischen Constitution abweicht von dem Haemoglobin, beweist eben nur, dass gleiche chemische Vsränderungen an dem Grundmolekül vor sich gehen wie es ja gerade hier angenommen wird. Unter verschiedenen Bedingungen, also besonders wo starkes Wachstum stattfindet, läuft der Prozess abweichend von dem gewöhnlichen. Die Bedingungen sind anders, aber auch die Form der Zellen ist eine veränderte. Bei der Umwandlung in Bindegewebezellen geht wieder eine solche chemische Aenderung vor sich, dass der grösste Teil des Melanin schwindet. Offenbar setzt sich die mit dem Haemoglobin verwandte, in Melanin sich verwandelnde Substanz bei der Umwandlnng in Bindegewebszellen in eine andere Substanz um. Dementsprechend sehen wir bei dem Versuch, die Haut auf Blutserum zu züchten, eine ausserordentliche Ansammlung von Pigment in den Palissadenzellen, weil zuletzt die Energie, die zur Produktion des Melanin gehört, noch da war, aber die Energie, um die Umwandlung in Bindgewebe, wobei diese Muttersubstanz des Melanin grösstenteils verändert wird, anfing zu fehlen. Bei verschiedenen Thieren sind da Verschiedenheiten vorhanden und so kann es bei gewisser Modifikation des Stoffwechsels vorkommen, dass erst im Beginn der Verbindegewebigung das Melanin aufgestapelt wird, während es eventuell vorher in den Epithelzellen direkt in andere Substanzen verwandelt wird. Dass mit der Melaninbildung andere chemische Prozesse verknüpft sind, zeigt der aasserordentliche Unterschied in dem Verhalten der pigmentierten und unpigmentierten Epithelzellen beim Meerschweinchen. (Siehe hierüber L. Loeb, Transplantationsversuche am Meerschweinchenohr. Rouxs Archiv f. Entwfckelunusmechanik Bd. VII, Heft 1.) Diesen morphologischen Unterschieden entsprechen ja auch

sonstige physiologische Differenzen in verschiedenen Thieren. Ebenso wird in dem Bindegewebe des Gallenganges kein Gallenpigment mehr gebildet, sobald die Auffaserung der Epithelzellen begonnen hat. Aber eine weitere Seite ist hierbei zu beachten. Wir haben hier einen Grundvorgang der verschiedensten Zellen gemeinsam gefunden. Wir haben in diesen und früheren Untersuchungen noch eine weitere Eigenschrft gemeinsam gefunden: das ist die verdauende Thätigkeit.

Man glaubte diese sei auf die Magen- und Darmdrüsenzellen beschränkt. Wir sehen, die Epithelzellen scheinen sie alle zu heben, scheinen alle die entsprechende Fermente zu bilden und es scheinen nur sekundäre Umstände zu sein, dass die einen verdauen, die andern nicht. In der That verdauen die Zellen alle unter gegebenen Umständen. Und wenn Leucocyten verdauen, so sind das schon veränderte Epithelzellen. Sie sind in dem Zustand, wo der Kern zerfällt, haben aber noch eine gewisse Wanderfähigkeit. Also in vielen fundamentalen Thätigkeiten findet eine Differenzierung, wie man sie als durch die Mitose herbeigeführt, ansah, nicht statt. Ich sprach gewöhnlich davon, dass diese Prozesse bei verstärktem Wachstum unter gewissen Bedingungen stattfinden — und möchte es vermeiden diese Prozesse als regenerativ zu bezeichnen, denn das würde in dem üblichen Sinne bedeuten, dass diese Prozesse nur ausgelöst werden durch einen Substanzverlust und es wäre anzunehmen, dass immer wieder durch eine Art Selbstdifferenzierung die alte Form wieder hergestellt werden würde. Wir sehen aber im normalen Leben fortwährend Wachstumserscheinungen. Da wir sehen, dass Bindegewebe aus dem Epithel entsteht, und möglicherweise die Transformationen noch viel weiter gehen als wir erwarteten, so wird es berechtigt sein, anzunehmen, dass auch im Bindegewebe ein fortwährender Gewebeschwund und eine fortwährende Gewebeneubildung erfolgt. Wir sehen ferner, dass quantitativ eine viel stärkere Gewebsproduktion stattfinden kann als dem Defekt entspricht. Wir sahen, dass in die toten Massen über einer Wunde die Epithelzellen als solche eindringen an Plätze, wo vordem nie Epithelzellen waren. Wir sehen, dass bestimmte Reize hiefür massgebend sind. Sicher der Stereotropismus, wahrscheinlich auch der Chemotropismus. Viele gutartigen Tumoren, Polypen sind nur auf diese Weise zu erklären. Z. B. finden wir in Darmpolypen gewandertes und gewuchertes Schleimhautepithel, die oft Cysten macht. In Sehnenflecken des Epicards und auf der Milz findet man mitten in dem, was als gewöhnliche Bindegewebe erscheint, Reste des Endocards, ebenso auf der Milz (Meyer, Streuli). Hier sind also durch Gewebswanderung, verbunden mit Wucherung, nichtbindegewebige Elemente an Stellen gekommen, wo sie vorher nicht waren. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ohne irgendwelche Nekrose, ohne primäres schnelleres Absterben die Zellen aktiv werden können, und zwar vor allem die Keimzellen (Epithelzelle, Perichondrium, etc.), und auf gewisse Reiz

quellen hin sich bewegen. Und mit dieser Wanderung kann eine verstärkte Zellproduktion vorhanden sein. So sehen wir in unserem Fall das schwarze transplantierte Epithel in das weisse autochtone Gewebe vorwandern, obwohl eine vollständige Zellvereinigung stattgefunden hatte. Wenn wir hier von Ausfüllung eines Defektes reden wollten, so könnte das nur bildlich gemeint sein. Es handelt sich hier offenbar um andere Faktoren, die noch zu untersuchen sind. Ganz auffallend ist das, wenn man weisses Epithel in einen Defekt in schwarzer Haut verpflanzt. Das schwarze Epithel wuchert in Massen in das Gewebe und an Stellen, wo es sonst wohl nie hindringt, nämlich durch den Knorpel auf die andere Seite. Hiebei ist nun sicher die Wiederherstellung normalen Gewebes viel grösser als man bisher annahm. Leberläppchen sind schon im Laufe des ersten Tages in grösster Menge inmitten nekrotischer Massen wieder hergestellt. Eher noch da, wo keine nekrotischen Massen lagen. Der Epithel der Haut ersetzt den Schorf, indem es ihn auflöst. Ich nannte das eine epitheliale Organisation, im Gegensatz zu der bisher bekannten bindegewebigen. Wir können das ausdehnen und können von einer Organisation durch Keimgewebe sprechen, im Gegensatz zu Organisation durch transformiertes (weniger aktives) Gewebe, wie das Narbengewebe es darstellt. Das Narbengewebe ist nur ein solches transformiertes Keimgewebe—ich weise, ausser auf die Verhältnisse bei der Haut, Leber und Niere, besonders auf die Herzmuskelschwielen hin — ähnlich beim metritischen Uterus. Das Narbengewebe, das für ein einheitliches Gewebe, und zwar transformiertes Bindegewebe gehalten wurde, ist das keineswegs, sondern lediglich im Herzen, z. B. verändertes Herzmuskelgewebe. Das ist die direkte Consequenz meiner bei dem Hautepithel bereits im Frühjahr 1897 gemachten Beobachtungen. Dass nun in so vielen Fällen bei der Regeneration in dem Schorf und anderen nekrotischen Massen, ferner zwischen Fremdkörpern Bindegewebe entsteht, liegt offenbar daran, dass hier die Ernährungsverhältnisse nicht genügend sind wegen Mangels an Gefässen und dass deshalb die bindegewebige Transformation schneller vor sich geht.

Das neugebildete Gewebe muss immer wieder entweder nekrotisch werden oder bindegewebig, solange nicht die nötige Blutversorgung wieder hergestellt ist. Denn, wenn die Zellen also auch Haemoglobin bilden können, so fehlt ihnen doch noch der Sauerstoff, das die roten Blutkörperchen des circulierenden Blutes herbeiführen und vielleicht auf das intracelluläre Haemoglobin übertragen.

In dieses nekrotische Gewebe ziehen nun immer wieder von neuem Zellenzüge epithelialen Ursprungs, bis zuletzt Narbengewebe entsteht oder eine dauerhafte epitheliale Organisation, resp. Organisation durch Keimgewebe. Diese Bedingung wird erfüllt sein, wenn die Cirkulation wieder ganz hergestellst ist. Das geshieht wahrscheinlich so, dass die in dem Gewebe neugebildeten Gefässe (die erst nur aus

Endothel bestehen, wie es z. B. in dem neugebildeten Lebergewebe bei Gefässen mit grossem Lumen der Fall ist), bei ihrem Wachstum mit den alten Gefässen zusammenstossen und sich nicht mit ihnen vereinigen.

Man betrachtet die Regeneration gewöhnlich als eine Wiederholung der Ontogenese. Sofern beide Prozesse unter den gleichen Verhältnissen verlaufen, werden beide wohl gleich verlaufen. Aber wenn man dem wandernden Epithel ein Haar hinhält, wächst es herum und ein Lebercylinder kann entstehn statt eines Leberläppchens. Also unter anderen Bedingungen ist die Entwickelung eine andere. Diese Strukturheteromorphosen zeigen uns die wirklichen Ursachen, die die Strukturen bestimmen. Und je nach dem Medium, in das die wachsenden Zellen kommen, ist die Metamorphose der Zellen eine ganz verschiedene. Aber die ontogenetischen und regenerativen Prozesse haben vor allem ein schnelles Wachstum gemeinsam und dasselbe Material, aus dem beides vor sich geht. Sind dann noch die äusseren Verhältnisse gleich, so werden auch die Vorgänge selbst identisch sein.

Nun haben wir hier gesehen, dass aus Epithelzellen der verschiedensten Organe, direkt oder indirekt, im erwachsenen Tier Bindegewebe, Gefässe, Blut und wohl auch subcutanes Gewebe entstehen. Dabei sahen wir, dass die Epithelzellen in lang ausgezogener Spindelform vorwandern, durch lange Fäden verbunden, die aber auch reissen können. Diese Zellen haben den Charakter der Mesenchymzellen. Wie in der Ontogenese diese Gebilde entstehen, darüber bestehen verschiedene Meinungen. Die am erwachsenen Tier stattfindenden Prozesse sprechen dafür, dass auch im Embryo Bindegewebe, Gefässe und Blut aus dem Ektoderm wie aus dem Entoderm entstehen. Ob nun alle diese Umwandlungsprozesse nur auf gewisse Reize bei Gewebszerstörung stattfinden, oder ob diese Neubildungen fortwährend auch unter normalen Bedingungen stattfinden, ist unsicher, wenn auch gewisse Umstände für letztere Annahme sprechen.

Wir sehen immer, dass um ein Organ wie die Leber und Niere, aber auch um die anderen, an der Oberfläche sogenanntes Bindegewebe liegt. Gerät nun dieses Bindegewebe in Wanderung, so macht es wieder ganz ähnliche Bildungen wie die Leber- und Gallengangszellen. Dieses Bindegewebe ist offenbar nichts anderes als ein durch die Einflüsse eines anderen Mediums zu einer Art Bindegewebe verändertes Lebergewebe. So wird die Kapsel um die Organe gebildet. Auch bei der Leber, wie früher bei der Haut, sah ich in einiger Entfernung von der Wunde eine Vermehrung des Keimgewebes um die Gallengänge. Hier haben wir den Anfang dessen, was gewöhnlich als compensatorische Hypertrophie bezeichnet wird, und die, wie Ponfick entdeckte, in ausserordentlich starker Weise bei der Leber vorhanden ist. Diese Vermehrung des Keimgewebes bei Setzung einer kleinen Wunde spricht

dagegen, dass die nötige Mehrleistung des übrigen Gewebes die Ursache dieser Hypertrophie sei. Es soll folgender Versuch ausgeführt werden: Ich teile eine Leber in zwei Hälften, lasse beide Hälften getrennt in der Bauchhöhle und verfolge, ob die blosse Trennung genügt, um die Hypertrophie der Teile herbeizuführen, ohne dass Teile der Leber herausgenommen werden, oder ob letzteres nötig ist.

Wie bei der Haut sahen wir auch hier, dass die Zellen unter dem Zusammenwirken von verschiedenen Faktoren, wie es bei der Regeneration gegeben ist, aktiv wandern, und zwar je nach den Umständen, dieselbe Art von Zellen in Zügen oder auch mehr einzeln; und indem sie wandern, vermehren sie sich zugleich stark. Hierbei ist nun an der wandernden Spitze keine Mitose zu sehen, wohl aber in der Gallengangsgegend, bei der Leber zum Beispiel. Die vorwandernden Zellen haben nun im allgemeinen ganz gemeinsame Charaktere bei Haut, Leber und Niere: Die Spitze ist schmal, das Zellprotoplasma nimmt mehr Haematoxylin an, wie die ausgebildete Zelle. Es findet da eine stärkere Keimvermehrung statt wie in den gewöhnlichen Zellen, ohne dass Mitosen zu sehen sind. Das Protoplasma ist noch homogen und zeigt keine Differenzierung, keine Stacheln bei den Epithelzellen der Haut, keinen vacuolären Bau bei der Leber, und die Nierenkanäle sind solide Zellzapfen, wo sie vorwandern. Die Zellgrenzen schwinden hier, wie bei den Zellen auf dem Agar. Die Epithelzellen pigmentierter Haut zeigen im ersten Stadium der Regeneration, wo sie zu wandern beginnen, meist Pigment. Im zweiten Stadium, sahen wir, verliert sich das Pigment. Aber während dahinter die Epithelzellen kein Pigment mehr haben, sehen wir oft die ganz an der Spitze befindliche Zelle noch mit einer Pigmentkappe. Das hängt mit der Neubildung zusammen, die an der Spitze vor sich gehen muss, verbunden mit dem Vorwandern. In dem Teil, der zurückbleibt, verliert sich dann allmählich das Pigment. So führt also das regenerierende Epithel primär Pigment. Die Pigmentlosigkeit entspricht erst dem zweiten Stadium der Regeneration pigmentierten Epithels und ist ein sekundärer Zustand. (Vgl. L. Loeb, Transplantationsversuche am Meerschweinchenohr. loc. cit.)

Wir sehen, dass dieselben Zellen verschiedener Organe die verschiedensten Formen annehmen können, aber so lange sie sich nicht direkt aufgefasert oder andere Umwandlungen erlitten haben, haben sie immer wieder die Tendenz zu gewissen Grundbildungen. Die Leber- und Gallengangszellenreihen bilden immer wieder, indem sie sich bald zu einander zukrümmen und sich vereinigen und wieder trennen, ein Netz von Kanälen, das mehr oder weniger an die Leber erinnert. Die Kerne können beim Vorwandern ganz langgestreckt, bläschenförmig, event. stäbchenförmig, sein. Die Nierenzellen mögen noch so regellos zusammen ziehen, sie haben immer wieder die Tendenz schön ausgebildete Kanäle und Cysten zu bilden, und zwar auf ganz complizierte

Art. Ich habe das bei der Schilderung über die Vorgänge an der Niere angegeben.

Das scheint einen morphologischen Grundvorgang zu bilden, den wir in den verschiedensten Fällen wieder finden, dass gewisse komplizierte Bildungen aus einer Zelle, oder einem Complex von vielen, dadurch entstehen, dass die Substanz im Centrum für das mikroskopische Bild schwindet, in Wirklichkeit sich aber in eine Substanz umwandelt, die nicht färbbar ist. So entstehen die eben erwähnten Harnkanälchen, resp. Cysten. Auch die Glomeruli sind erst ganz von Zellen erfüllt und das Lumen entsteht wenigstens zuweilen sekundär, indem die Zellen dazwischen schwinden. So entsteht aus den Keimzellen die Fettzelle, die in Wirklichkeit einem Complex mehrerer Zellen entspricht. So entsteht aus mehreren Zellen (resp. Kernen) meist die Knorpelblase. Aehnlich entstehen auch aus solchen Zellhaufen die Gefässe, die mittleren Zellen wandeln sich in Leucocyten, resp. rote Blutkörperchen um. Aehnlich entstehen die Gallengangs- und Haut-Cysten, indem die Zellen in der Mitte sich in das „Sekret" umwandeln, während am Rande Weiterwucherung stattfindet. Aehnlich ist auch die Vacuolenbildung im Inneren einer Zelle, wobei in einem nahe verwandten Prozess im Innern rote Blutkörperchen entstehen. Vermutlich findet die Colloïdbildung in der Schilddrüse ähnlich statt, wobei aber wohl auch schon in der Zelle, während sie noch im Epithelverband ist, ähnliche Produkte auftreten können, wie die Colloidtropfen in den Schilddrüsenzellen.

Wir müssen noch einige besondere Sätze hinzufügen über die Entstehung des Blutes und der Gefässe. Die Gefässe können also—wie wir gesehen haben—aus Epithelzellen entstehen, unter verschiedenen Bedingungen. Aber unter ungünstigen Bedingungen gehen sie im Schorf sofort wieder zu grunde, indem diese Zellhaufen auf die beschriebene Weise Leucocyten, rote Blutkörperchen, resp. Fibrin bilden, worauf wohl der volle Untergang folgt. Unter günstigen Bedingungen bilden diese äusseren, als Gefässendothel erscheinenden Zellen collagenes Gewebe, elastisches Gewebe und—nach allem was wir bis jetzt gesehen haben—wahrscheinlich auch die glatte Muskulatur, wobei diese Teile wohl alle aus denselben Zellen, den Endothelzellen entstehen. So lange aber diese Gefässe isoliert sind, kann das Gewebe, aus dem sie entstanden sind, nicht lebendig bleiben. Und das ist der einzige Grund, warum sofort auf die Regeneration, z. B. der Leberlappen oder auch des Nierengewebes, das neugebildete Gewebe abstirbt. Immer wieder wächst das Gewebe vor und geht zu grunde oder bildet sich in Bindegewebe (Narbengewebe) um. Ist es aber inzwischen gelungen, ein Zusammenwachsen dieser neuen Gefässe mit den alten herzustellen und ist die Cirkulation in Gang gekommen, so bleibt das regenerierte Gewebe bestehen. Und das geschieht, wie ich zeigte, z. B. in der Leber, in viel grösserem

Massstabe, als man annahm. In wenigen Stunden nach der Operation sind ganze Leberläppchen regeneriert. Die Schwierigkeit das zu erkennen, lag teilweise an der Complikation mit fortwährender Nekrose. Wie stellen sich die Verbindungen mit den alten Gefässen nun her? Wir sehen, dass diese Zellzüge, die die Gefässe bilden, wandern und zugleich wachsen. Wir haben aber direkt wiederholt verfolgen können, dass die wandernden Epithelzellen die Fähigkeit haben, die verschiedensten Gewebe (durch die in ihnen enthaltenen Fermente) aufzulösen und ich beobachtete auch, dass sie Gefässe zerstörten. Ich glaube, diese Thatsachen berechtigen zu der Annahme, dass die Vereinigung der neugebildeten Gefässe mit den alten durch die Wanderung der Zellzüge und durch ihren Durchbruch in die alten Gefässe stattfindet.

Wie entsteht nun das Blut? Aus den Epithelzellenzügen entstehen unter den verschiedensten Umständen, die wir früher erwähnten, durch Kernzerfall Leucocyten, besonders im Innern der Zellenzüge. Aber ganz dieselbe Kernverwandlung haben wir unter verschiedenen anderen Umständen gesehen, wie wir ebenfalls früher erwähnten. Dieser Vorgang ist zugleich verwandt mit einem Prozess, den man bisher lediglich als eine Degenerationserscheinung aufgefasst hatte, nämlich mit der Karyorrhexis. Bei den Leberzellen besonders sahen wir, dass die Leucocyten, die den Agar aufzehren, in rote Blutkörperchen übergehen. Durch weitere Desintegration geht der Kern vorher ganz verloren. Ein äusseres, aus dem Ektoplasma gebildetes Fibrinnetz und der innere kernlose Zellleib bleiben übrig. Letzterer wird zu einem roten Blutkörperchen. Ebenso sahen wir, dass in dem in 5 Stunden entstandenen Gallengangsadenom die Zellen im Innern schwinden und nach aussen wachsen und wandern. Die Zellen, die nun im Innern schwinden, zeigen ebenfalls oft Kernzerfall. Da aber alle Zellen in diesem Zustand zusammengeflossen sind, so haben wir keine distinkte Leucocyten. Vermutlich entstehen auch aus dieser Masse rote Blutkörper (aus dem Endoplasma). Nun aber lernten wir noch eine andere Art kennen, wie der Kern schwinden kann: Der Kern verblasst allmählich, die Epithelzelle ist dabei immer gross. So sieht man im Innern zuletzt eine Vacuole, die Chromatinsubstanz ist unter der Form der Chromatolysis verschwunden. Der übrige Zellkörper ist nun in allen diesen Fällen in einem gewissen Stadium dieses Prozesses den roten Blutkörperchen ganz ähnlich. In vielen Fällen entstehen direkt aus diesen Epithelzellen rote Blutkörperchen, diese waren dann, wie ich sie sah, Megaloblasten, da sie aus grossen Epithelzellen entstanden waren. Ist nun zu der Zeit, wo die Form und der Haemoglobingehalt des roten Blutkörperchens schon vorhanden ist, der Kern noch nicht geschwunden, so haben wir ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen. In den roten Blutkörperchen schwindet dann der Kern durch Chromatolyse. So bleibt die Delle in

der Mitte. Auch hier ist es das Endoplasma der Zellen, das diese Umwandlung eingeht, das neue Blutkörperchen liegt in einer aus dem Ektoplasma entstandenen Masse, die hier aber nicht ein so derbes Gerüst zeigt, wie bei den Zellen die im Schorf wandern und wahrscheinlich schon modifizierte Epithelzellen sind. Feine Fäden (Fibrin?) sieht man auch hier in der umgebenden Masse. Ganz dieselben Umwandlungen sah ich auch an Epithelzellen an der Haut und an wandernden Gallengangszellen unter gewissen Bedingungen, wo sie noch nicht durch ungünstige Ernährungsverhältnisse zu sehr verändert waren. Wandern nun die Epithelzellen auf eine Entzündungsursache zu, so entstehen alle diese Veränderungen direkt, die Zellen brauchen dabei nicht erst aus den Gefässen auszuwandern. So entstehen aus ihnen Leucocyten und rote Blutkörperchen.

Wir haben schon früher darauf hingewiesen, dass wir hier im Grund keine neuen Prozesse beobachten, sondern bloss verstärkte Wachstumsprozesse. Wir sahen, dass z. B. die normalen Cutisstrukturen ganz denen gleichen, die durch Verwandlung der Epithelzellen in Cutisgewebe entstehen. So können wir also annehmen, dass wir nicht nur im Knochenmark und der Milz Blutneubildung haben, sondern auch in den verschiedenen anderen Organen, wo sich die Blutbestandteile aus Epithelzellen bilden können, vielleicht aber auch aus anderen Zellen. Auszuschliessen ist auch die Möglichkeit nicht, dass sich die Gefässe auf ähnliche Weise neubilden. Besonders in Fällen, wo starke Neubildungsprozesse im Blute stattfinden, werden wir an eine derartige Entstehung in den verschiedensten Organen denken müssen.

Aber noch auf einen anderen Zusammenhang möchte ich aufmerksam machen. Wir sehen, dass die Entstehung der Gefässe und roten Blutkörperchen direkt von regenerativen Prozessen in Geweben, insbesondere in den Epithelzellen abhängen. Also die Frage, wie und warum unter besonderen Umständen (z. B. im Höhenklima) vermehrte Bildung von roten Blutkörperchen stattfindet, wird zurückgeführt auf die Frage, warum unter diesen Verhältnissen verstärkte regenerative Prozesse in den Geweben stattfinden.

5. Ueber eine Methode, Gewebsteile isoliert zu züchten.

Um die Fragen, über die bei der bisherigen Untersuchungsart keine sichere Entscheidung gefällt werden konnte, einer experimentellen Prüfung zugänglich zu machen, begann ich verschiedene Gewebe und Organteile isoliert auf Agar zu züchten, teils ausserhalb des Körpers, teilweise, um den Vorteil der Körpertemperatur zu haben ohne den schädlichen Einfluss starker Bakterienentwicklung im thierischen Organismus. Also ich setzte z. B. ein Stück Agar in ein Organ ein, und legte auf das Agar isoliertes Hautepithel. Aber ich legte auch Haut auf Agar, der ausserhalb des Körpers auf dem Ohr eines Thieres befestigt wurde, wobei ebenfalls eine gleichmässige etwas höhere Temperatur erreicht wurde. So können wir das Wachstum der Gewebe und Organteile unter uncomplicierten Verhältnissen beobachten und das Schicksal sicher feststellen, was bisher nicht gelungen ist. Ich habe schon Versuche mit anderen Organen und ebenso auch Versuche der Züchtung im Brütofen begonnen. Ich habe auch auf die Bildungen hingewiesen, die aus Haut auf Blutserum entstehen und auf den Unterschied in dem Verhalten der Leberzellen einerseits und der Haut und Nierenepithelien andererseits, dem Agar gegenüber. Diese Versuche stehen erst in ihrem Anfang und ich beabsichtige, dieselben jetzt in grösserem Umfang aufzunehmen und hoffe, bald eingehendere Mitteilungen machen zu können.

6. Gewebsumwandlungen unter pathologischen Bedingungen.

Es soll nun gezeigt werden, inwieweit die hier geschilderten Beobachtungen für die Erklärung verschiedener pathologischer Geschehnisse nutzbar gemacht werden können. Es kann sich in diesem vorläufigen Berichte nicht darum handeln, hiebei erschöpfend zu sein. Es sollen mehr aus den verschiedenen Gebieten der Pathologie einzelne Beispiele angeführt werden. Diese Beispiele könnten leicht sehr vermehrt werden. Auch muss die Besprechung aller Einzelheiten für später verschoben werden.

7. Ueber den Wundschorf.

Schon in meiner Arbeit über die Regeneration des Epithels suchte ich nachzuweisen, dass ein grosser Teil des Schorfes, z. B. bei einer Hautwunde, veränderte Epithelmassen sind. Ich fand dies jetzt bestätigt. Die fädigen fibrinösen Gebilde im Schorf verdanken ihren Ursprung den lang ausgezogenen Epithelzellenzügen, resp. ihrem Ektoplasma. Die hyalinen Massen sind ebenfalls verändertes epitheliales Protoplasma. Wir können nun aber auch sagen, dass zum mindesten ein grosser Teil des Blutes in Schorf degenerierenden Epithelzellen entstammt. Dort mag im Anfang wohl zurückgebliebenes Blut aus den verwundeten Gefässen vorhanden sein, aber das wird bald von den Epithelzellenzügen umzogen, die dann eindringen und das Blut auflösen. Ich war früher zweifelhaft, woher lebende protoplasmatische Massen im Schorf stammten, die sowohl mit dem transplantierten Epithel wie mit dem unterliegenden Bindegliede im Zusammenhang standen. Eine Reihe zuweilen stärker tingierter Kerne von verwilderter Form lag darin. Nachdem ich mich jetzt in der Leber überzeugt habe, dass das Epithel sehr schnell und in der grossen Masse in ähnlicher Weise in den Schorf zieht, und da ich ferner sah, dass die Epithelkerne, wenn sie bindegewebig werden, insbesondere unter den Bedingungen, wo Lymphocyten entstehen, oft diese Form annehmen, halte ich diese protoplasmatischen Massen grösstenteils für epithelialer Herkunft. Dafür spricht auch, dass die Haut auf Agar und Blutserum in diesen nach unten eindringt. Ferner spricht folgender Versuch dafür: Ich trug für eine gewisse Fläche an einem Ohr alles Gewebe ab bis auf das Epithel der einen Seite, zuweilen blieb wohl auch noch etwas Cutis daran. Auf der Seite der Wunde wurde ein Verband angelegt, der Schutz gegen äussere Einflüsse gewährte. Aus anderen Versuchen wissen wir nun, dass die transplatierte Haut auf etwas Blut, wie das immer auf der Unterseite sich befand, für mehrere Tage wachsen kann. Solche, auf die beschriebene Weise ihrer Unterlage heraubte Haut starb nun im Verlauf von etwa 8 Tagen ab, und stiess sich nekrotisch ab. Das beweist, dass die Regeneration von dem seitlichen Bindegewebe unter das übriggebliebene Epithel entweder ganz fehlt oder nur unbedeutend ist. Und dass, wenn bei der Regeneration oder Transplantation von Epithel eine Verbindung mit dem unterliegenden Gewebe bewerkstelligt wird, dies durch die Thätigkeit des Epithels geschieht. Das steht auch mit allen übrigen hier gemachten Beobachtungen in Einklang.

Thrombose.

Ganz entsprechende Verhältnisse liegen offenbar vor, wenn ein Gerinnsel sich auf einer Gefässwand oder auf der Herzwand niedergeschlagen hat. Die Endothelzellen werden sofort eindringen. Schon die Abbildungen in den Lehrbüchern lassen eine Einwanderung der Endothelzellen in Zügen erkennen. Liegt eine Endocarditis durch Bakterienkolonien verursacht vor, so ziehen die Endothelzellhaufen über den Rand der nekrotischen Masse hin. Bei den Thromben finden wir nun eine gewisse Mannigfaltigkeit in Bezug auf ihre Zusammensetzung. Man versuchte bisher alle diese Besonderheiten lediglich durch Gerinnung des Blutes in dem Gefäss zu erklären. Aber das scheint schwer durchführbar zu sein. Auch hier werden wohl schon in den ersten Stunden die Endothelzellen ihre Wanderung in die Gerinnungsmasse beginnen, hier die langen Fibrinfäden bilden, durch ihren Zerfall die körnige Masse, und wohl auch wie überall im Schorf Züge von roten Blutkörperchen. Später erfolgt dann, durch fermentative Auflösung dieser Massen durch die frisch einwandernden Endothelzellen und durch die Verbindegewebigung der einziehenden Endothelzellen, die bindegewebige Organisation.

Fibrinöse Entzündung.

Auf Schleimhäuten liegen die Verhältnisse ganz ähnlich. Epithelzellenzüge ziehen in den Schorf und werden fibrinös. Sie liefern wohl auch die Rundzellen und Leucocyten, wenn sich solche in dem fibrinösen Belag befinden. Die Massen von roten Blutkörperchen, die man im Schorf sehen kann, sind wohl ebenfalls veränderte Epithelzellen, eventuell auch sonstige aus der Umgebung eingewanderte Gewebszellen. Im einzelnen muss noch untersucht werden, wie weit das für die verschiedenen Organe gilt. Ob es zum Beispiel etwa auch für die Pneumonie und für fibrinöse Pleuritis, Peritonitis, Pericarditis gilt. Im Schorf einer Hautwunde und im nekrotischen Schorf einer Leberwunde entstehen *alle* diese fadigen Strukturen aus Epithelzellenzügen.

8. Ueber die Herkunft der Eiterkörperchen und über die verschiedenen Entzündungsformen.

Liegt ein stärkerer Reiz vor, der eventuell auch einen Teil des Gewebes zerstört, so wandern die Gewebezellen selbst in die Richtung dieses Reizes. Kommen sie in ein Gebiet, wo die schädigende Wirkung eine gewisse Grösse erreicht, so zerfallen die Kerne der Gewebezellen und Leucocyten entstehen. Die Desintegration der Kerne geht dann noch weiter, bis die Kerne zuletzt ganz geschwunden sind. In der Haut zeigte ich insbesondere, dass die oberen Protoplasmakerne dieses Schicksal haben, aber auch die anderen Kerne daselbst rühren von den Epithelzellen her. Man kann da alle Uebergänge sehen. In der Leber sind es vor allem die Gallengangszellen, die so verschiedenartige Bildungen durch ihre Metamorphose schaffen können, die in grossen Massen gegen die Entzündungsursache laufen. Eine Auswanderung aus Gefässen konnte ich nie beobachten. Aber wahrscheinlich sind auch die Zellen, die schon den Charakter der Leberzellen angenommen haben, im Stande, zu wandern. Es sicher zu entscheiden, ist schwer, da die Wanderung und Wucherung der Gallengangzellen so ausserordentlich stark ist. Aber wir sahen schon früher, dass die Leberzellen, wo sie wachsen und verwandern, einen bestimmten Charakter annehmen, der sie den Gallengangszellen wieder nähert. Und so ist es wahrscheinlich, dass auch sie sich an der Leucocytenbildung beteiligen. Man kann oft sehen, wie diese Zellreihen die zu Leucocyten werden, noch ganz in der für die Lebergallengangskeimzellen charakteristischen Reihenform wandern. Entsprechend ist es mit der Niere, hier sind es dieselben Zellen, die die charakteristischen Nierenzellenzüge bilden, die alle diese Umwandlungen eingehen. Man kann ganz sicher den Uebergang dieser Reihen in diese isolierten Zellen verfolgen.

Bevor nun diese Zellen zu Leucocyten zerfallen, tragen sie den Charakter der Lymphocyten, d. h. der Kern ist noch nicht zerfallen. Das ist dieselbe Form der Zellen, in die die verschiedenen Keimzellen übergehen, z. B. die Gallengangsepithelien, wenn diese Zellen aktiv wuchern; dann stossen sich diese Zellen nach der Bindegewebsseite ab und diese Zellen können nun alle Metamorphosen eingehen, z. B. zu Bindegewebe, aber auch zu epithelialen Bildungen werden, sie können, wie wir später sehen werden, auch maligne Tumoren bilden, und diese Zellen bilden auch die Lymphocyten. Ist der entzündungserregende Reiz nicht mehr so stark, so zerfallen diese Lymphocyten nicht mehr haufenweise zu Leucocyten. Ist aber noch eine gewisse Giftwirkung vor-

handen, so findet Wucherung und Wanderung dieser Zellen statt, und dementsprechend finden wir, wenn die akute Entzündung nachlässt, Ansammlung von Lymphocyten, in der Leber z. B. in dem periportalen Gewebe, resp. um die Gallengänge. Diese Anhäufungen von Zellen finden wir auch in der Leber, z. B. bei Leukämie, bei biliarer Lebercirrhose. Diese Keimzellen ziehen nun sowohl in der Leber wie in der Niere, wenn der akute Reiz vorüber ist und das Gewebe wieder einen normalen Aufbau zeigt, oft zwischen die scheinbar intakten Leberreihen und Nierenkanälchen. Und hiebei nehmen sie eine lang ausgezogene Form an, wie ausgezogene Endothelien. Sie liefern nun einen Teil des Bindegewebes, dessen Zunahme zwischen den Zellen für die chronische Entzündung charakteristisch ist. Aber wir haben gesehen, dass noch andere Quellen der Bindegewebsbildung, die allerdings alle denselben Elementen ihren Ursprung verdanken, vorhanden sind. In nekrotisches oder vielleicht auch absterbendes Gewebe ziehen die Lebergallengangszellen, resp. die Nierenzellen, und bilden Narbengewebe, ganze Züge nebeneinander können sich in Bindegewebe verwandeln, indem immer aus dem Estoplasma das collagene Gewebe entsteht. Hier haben wir nun die Grundlage für die Erklärung der gewöhnlichen Lebercirrhose z. B. Bei der biliaren Lebercirrhose mögen noch andere Umstände eine Rolle spielen. So entsteht aber auch die Bindegewebsentwickelung in der Schrumpfniere. Bei der Niere sieht man nun in absterbende Glomeruli die beschriebenen Nierenzellenzüge in die Kapsel ziehen, sie verursachen Kernreichtum dort. Sie können den Glomerulus ganz ausfüllen. Nachher schwinden die Zellen in der Mitte auf ähnliche Weise, wie das früher beschrieben wurde für die Entstehung der harnkanälchenähnlichen Bildungen. So kommen dann die Bilder der Glomerulonephritis zu stande. Oft sieht man da noch Zellreste auf dem Knäuel haften. Ganz ähnliche Bilder kann man bei der Regeneration beobachten. Ist die Blutversorgung des neugebildeten Gewebes noch fehlend, so schwindet das Protoplasma der Zellen wieder und das bindegewebige Ektoplasma, das inzwischen zusammengeklebt sein kann, bleibt übrig, indem so fortwährend wohl Züge um die Kapsel oder in die Kapsel ziehen, die bei mangelnder Nahrungszufuhr (im weitesten Sinne genommen) bindegewebig werden. So entsteht die bindegewebige Kapsel der Schrumpfniere. Also das Binde-, resp. Narbengewebe, entsteht aus dem Epithel. Im einzelnen beabsichtige ich alle diese Verhältnisse noch genauer zu untersuchen, von den hier gegebenen Voraussetzungen ausgehend. Aber es ist auf Grund dieser Beobachtungen möglich, noch andere Vorgänge bei der Nephritis zu erklären. Wir finden vielfach Blutkörperchenmassen in den Kapseln und Harnkanälchen. Man kann hier die Entstehung dieser Blutkörperchen verfolgen, sie entstehen in der beschriebenen Weise aus der Umwandlung der Epithelzellenzüge, die in die absterbenden Glomeruli hineinziehen. So entstehen die

haemorrhagischen Herde in der Nephritis. Dies erklärt uns auch die Entstehung vieler Harncylinder. Die erste Umwandlung besonders der gewundenen Harnkanälchen besteht darin, dass das Protoplasma hyalin wird. Aber vielfach werden das schon regenerierte Epithelien sein, denn wir haben gesehen, dass die gewundenen Harnkanälchen als solide Protoplasmazüge vorwandern und dass erst später ein Lumen entsteht, wie wir das als einen morphologischen Differenzierungsprozess bei den verschiedensten Prozessen kennen lernten. Bald beginnen nun diese regenerierten Harnkanälchen wieder abzusterben und dann geraten sie als hyaline Cylinder in den Harn. Aber auch die Keim-Nierenzellenzüge ziehen in die absterbenden Harnkanälchen; wie wir nun früher sahen, dass diese Zellen Umwandlungen in weisse und rote Blutkörperchen eingehen können, so geschieht dies auch hier, und wir bekommen die Blutcylinder. Eine ähnliche Entstehungsweise durch direkte Umwandlung der Epithelzellen haben auch die Urethralcylinder. Bei allen diesen Vorgängen sind es in der Niere immer die beschriebenen Epithelzellen, die thätig sind. In anderen ähnlichen Fällen mögen in anderen Stellen Derivate der Epithelzellen in Betracht kommen, wie dies wahrscheinlich auch die Keimzellen des subcutanen Gewebes sind, oder auch andere Keimzellen mögen in Betracht kommen. Wahrscheinlich können eventuell Perichondrium, Periostium ähnlich thätig sein. Ob nun diese Keimzellen aus anderen Zellen entstehen können, bleibt zu untersuchen.

Als Endprodukt von Entzündungen sehen wir also Bindegewebe, resp. Narbenbildung. Dass dieses dann immer, je nach dem Organ in dem es entsteht, etwas verschiedene Struktur hat, haben wir schon gesehen. Es entsteht dadurch, dass die epithelialen Zellen, resp. allgemeiner gesprochen die parenchymatösen Zellen in den nekrotischen Teil wandern und dort eventuell die Umbildung in Bindegewebe eingehen. Nachdem wir es für drei verschiedene Organe nachgewiesen haben, dürfen wir wohl annehmen, dass es in den anderen Organen ähnlich ist, dass z. B. das Bindegewebe des chronisch metritischen Uterus sich aus der Muskulatur bildet, dass die myocarditischen Schwielen aus der Herzmuskulatur entstehen, worauf ihre Aehnlichkeit mit der Herzmuskulatur hinweist. Diese Streifung der Schwiele ist häufig in der Richtung der Muskelfaserung, die Grenze gegen die Muskulatur ist nicht scharf.

Auch hiebei werden wohl Blutkörperchen und Capillarwände durch Umbildung, resp. Degeneration der Muskelfasern entstehen können. Diesen Gedanken legt schon in Analogie mit den bei der Leber, Niere und Haut gefundenen Verhältnissen, eine Abbildung in Orth's Lehrbuch der pathol. Anatomie nahe, die den Uebergang eines myocarditischen Herdes in das Muskelgewebe zeigt. Aehnlich ist die Erklärung der Thatsache, dass man in den Sehnenflecken des Herzens abgeschnürte Epicardialzellenzüge findet. Die Erklärung ist die, dass die Endo-

cardzellen in einen geschädigten oder nekrotischen Herd wanderten, diesen also „organisierten." Dann verschwinden in der beschriebenen Weise Teile des Zellenzuges durch Umwandlung in Bindegewebe, oder auch eventuell in ungeformte Substanzen, und so wird der Zusammenhang mit dem Rest des Epicardes aufgehoben. Entstehen gewisse Auflagerungen auf Schleimhäuten und serösen Haufen, so kann durch Hineinwachsen des Epithels, resp. des Endothels, eine ähnliche Organisation entstehen. Die verschiedensten polypösen Excrescenzen verdanken wohl einer derartigen Ursache ihre Entstehung. Es sind das nur weitere Beispiele der zuerst beim Hautepithel in einer früheren Arbeit festgestellten Thatsache, dass das Epithel als solches den Schorf organisieren kann. Es liegt nun auch der Gedanke nahe die sklerotischen Herde im Centralnervensystem analog zu erklären. In nekrotische oder absterbende Herde (z. B. durch Gifte veranlasste) wandern die funktionellen Elemente ein, also wohl die Ganglienzellen, die unter günstigen Bedingungen eine Organisation dieses Herdes herbeiführen (in diesem Falle würde völlige Restitutio ad integrum eintreten) oder unter ungünstigeren Bedingungen würde das sklerotische Narbengewebe aus dem Nervengewebe entstehen. In Fortsetzung meiner früheren Versuche an der Haut, sodann an Leber und Niere, habe ich diese Versuche bereits begonnen.

Alle die bei der Haut, Leber und Niere gefundenen Thatsachen können wir auf die Keratitis übertragen. Was wir als Keratitis bezeichnen, ist in seiner einfachsten Form dasselbe wie Wundheilung unter einem nekrotischen Schorf. Die Analogie mit der Haut ist weitgehend. Wir können annehmen, dass die Epithelzellen in den Schorf und über den Schorf, resp. zur Entzündungsursache wandern, indem sie zugleich sich vermehren. Dort zerfallen sie zu Leucocyten. Zugleich findet Umwandlung des Epithels in das Cornealbindegewebe statt. Auch in allen anderen Beziehungen in Hinsicht auf die möglichen Veränderungen der Epithelzellen wird Gleichheit mit den anderen Organen bestehen. In der Leber konnte ich feststellen, dass auch in die nekrotischen Teile keine Einwanderung der Leucocyten aus der Peritonealhöhle stattfindet. Was auf den ersten Blick so scheinen möchte, erweist sich bei genauerer Betrachtung als aus der Leber selbst stammende Zellen, wie ich das früher zeigte. Diese Beobachtungen kommen für die analogen Versuche der Cornea in Betracht. Schon jetzt aber können wir sagen, dass die Cornea, in der im normalen Zustand keine Gefässe sind, wohl sich nicht so abweichend von den anderen Organen verhalten wird, die Gefässe haben. Wenn bei den letzteren die Leucocyten durch Umwandlung der Epithelzellen, in anderen Geweben auch vielleicht durch Umwandlung anderer Keimzellen, Gefässe entstehen, ist es von vornherein nicht annehmbar, dass in der Cornea alle Leucocyten aus den Gefässen der Conjunktion aus-

wandern, obwohl das bis in die letzte Zeit die verbreitetste Annahme war. Meine Versuche hierüber, die ich schon bei dem Beginn meiner Arbeiten auszuführen beabsichtigte, werden wohl in Kurzem beendigt sein.

Wir haben oben gesehen, dass bei Entzündungen und in der Regeneration das Blut durch Umwandlung von Epithelzellen entstehen kann. Wir haben schon erwähnt, dass dieser Umstand zur Erklärung des Vorhandenseins des Blutes in Cysten dienen kann.

Auf diese Weise wird auch das Auftreten von Blut in einer Reihe von Bildungen verständlich, wo es sonst schwer verständlich wäre. So in der *Pachymeningitio haemorrhagica.* Hier dürfte es, wie in gewissen Thromben, die nächstliegende Erklärung sein, dass das Blut durch Umwandlungen der Zellzüge entstand, die vermutlich von der Dura aus in nekrotische Massen einwanderten.

Auch die Entstehung des *haemorraghischen Infarktes* wird so auf die einfachste Weise erklärt. Durch Verschluss eines Gefässes tritt plötzlich Absterben eines Organbezirkes ein. Nun wandern die Zellzüge der benachbarten Keimzellen (als in der Niere z. B. die Nierenzellenzüge) in den Schorf und dort entstehen daraus Massen von Blutkörperchen inmitten von langausgezogenen Zellzügen, resp. Fibrinbalken, die als Gefässe im Schorf angesehen wurden, oder besonders in den Randteilen ist das ganze Gebiet diffus mit roten Blutkörperchen erfüllt, die eben nichts anderes sind, als die umgewandelten Zellen. In den nekrotischen Stellen, die bei unseren Versuchen entstanden, bildeten sich in grösserem oder geringerem Grade immer haemorrhagische Infarkte, eben durch die Umwandlung der Epithelzellen. Ob auch die alten Epithelzellen diese Umwandlung erleiden oder nur die neu hinzutretenden, ist mir nicht möglich gewesen zu entscheiden. Sicher ist nur, dass die neu einwandernden diese Umbildung erleiden. Aber wir sahen auch, dass die Epithelzellen in strukturlose Substanzen übergehen können. So z. B. sahen wir das bei dem Gallengangsadenom, bei Hautcysten. Bei der Blutbildung findet offenbar ein ähnlicher Prozess statt, indem das Ektoplasma der Zellen wenigstens einen Teil des Blutplasmas liefert. Diese Absterbeerscheinungen unter einer Art Verflüssigung der Zellen mögen vielleicht eine Rolle spielen beim Zustandekommen des Oedems, wenn da wohl auch andere Faktoren noch eine Rolle spielen können.

Wie nun in den Epithelzellen von Adenomen und Cysten und in anderen Epithelzellen Blutkörperchen entstehen, so wohl auch an anderen Stellen, wo energisches Wachstum herrscht, in Carcinomen z. B. Die Blutkörperchenschatten, die man in carcinomatösen Magen findet, sind wohl ebenso aus den Epithelzellen des Magencarcinoms entstanden, wie die roten Blutkörperchen in Adenomen und Cysten.

Die zahlreichen *Petechien* bei akuten Vergiftungen beruhen möglicherweise auch darauf, dass die Gifte Absterben der Gewebe an ver-

schiedenen Stellen verursachen und hier nun durch Einwanderung von Keimzellen rote Blutkörperchen entstehen. Dies gälte auch für Toxinwirkung in Fällen, wo die Toxine erst im Körper durch Parasiten erzeugt werden. Bei Embolien mit infiziertem Material werden alle Uebergänge, von kleinen Abscessen bis zu kleinen Blutungen, gefunden. (Orth.) Das weist darauf hin, dass, wie die Eiterkörper durch Umwandlung der Gewebezellen entstehen, so auch die roten Blutkörperchen. Ebenso liegt es nahe, bei *haemorrhagischer Pleuritis und Peritonitis*, die ja sehr oft durch maligne Tumoren veranlasst werden, wo also starke Gewebsneubildung besteht, an eine ganz ähnliche Entstehung des Blutes durch Metamorphose der wachsenden Zellen zu denken. Es soll nicht in Abrede gestellt werden, dass in einzelnen der aufgeführten Beispiele auch Haemorrhagien aus arrodierten Gefässen, die nicht aus den wachsenden Gewebszellen entstanden, stammen mögen.

9. Ueber die Tumoren.

Die hier geschilderten Beobachtungen und Versuche lassen aber auch manche Probleme in Bezug auf die Entstehung von Tumoren in anderem Lichte erscheinen. ~~Nach den~~ mitgeteilten Thatsachen bezüglich der Entstehung des Bindegewebes, oder besser der verschiedenen Arten von Bindegewebe aus den Zellen der Organe, zu denen das Bindegewebe gehört, über die Entstehung der Gefässe, des subcutanen Fettgewebes, lässt sich die Einteilung der Tumoren nach dem Gewebe, von dem sie abstammen sollen, nicht mehr in dem Maase, wie bisher angenommen wurde, durchführbar erscheinen. Man schloss, ein Tumor zeigt epithelialen Charakter, deshalb muss er vom Epithel abstammen, oder er zeigt Fasern zwischen den Zellen, deshalb muss er vom Bindegewebe kommen, oder er besteht hauptsächlich aus Gefässen, also nimmt er auch von Gefässen seinen Ursprung.

Indem ich auf das vorhergehende verweise und ausführlichere Darlegungen mit weiteren Versuchen mir für später verspare, soll hier nur in Kürze darauf hingewiesen werden, dass aus Epithel myxomatöse Bildungen entstehen, wenn das Epithel sich direkt im Bindegewebe verwandelt unter günstigen Bedingungen, die eine Ausbreitung gestatten, dass damit das Spindelzellensarkom nahe verwandt ist, dass dann nach Durchlaufung dieses Stadiums das Epithel in ein mehr homogenes Bindegewebe übergeht, dass ~~sich,~~ wenn von dem Epithel stammende Keimzellen in diesem Bindegewebe noch aktiv sind, sich in Fettgewebe verwandelt. Diese lipomatöse (dem Unterhautzellgewebe entsprechende) Bildung lag auf der Seite der Haut, die der Hornschicht zugekehrt war, also kann dieses Gewebe nicht aus mittransplantiertem Fettgewebe entstanden sein, dann hätte es auf der anderen Seite liegen müssen. Doch werde ich diesen Versuch noch öfters wiederholen. Wir sahen nun auch, dass in dem Agar das Epithel der Niere Wucherungen zeigte, die bald wie Rundzellensarkome erschienen, bald wie Alveolarsarkome, indem die Keimzellenzüge schon im Uebergang zu Bindegewebe, sowie die Rundzellen, die denselben Ursprung hatten, eindrangen. An anderer Stelle war mehr der Charakter des Carcinoms vorhanden. Ebenso sahen wir, dass Gefässe aus Epithelzellen entstehen können. So sind wohl manche naevi vasculosi der Haut aus epithelialen Bildungen entstanden. Der Bau derselben kann mehr Drüsenbildungen gleichen wie den gewöhnlichen Gefässen. Vermutlich sind auch die cavernösen Angiome der Leber aus Leberzellen entstanden. Die Endotheliome wurden gewöhnlich als aus den Endothelien präexistierender Lymph- und Blutgefässe entstanden

gedacht. Aber wir sahen, dass aus epithelialen Zellzügen Gefässe und gefässähnliche Bildungen entstehen können. Die Zellen im einzelnen können Leucocyten, wie Blutkörperchen werden, aber unter günstigen Umständen auch ihren ursprünglichen Charakter beibehalten. In letzterem Fall haben wir Endotheliome. Diese Bildungen können also aus Carcinomen und Adenomen entstehen, aber vielleicht auch aus anderen Tumoren, sobald nur solche Gefässbildungen zu Stande kommen. Diese Endotheliome können dementsprechend mit adenomatös aussehenden Bildungen vereinigt sein. Es besteht also kein scharfer Unterschied zwischen diesen Tumorenarten, was den Ursprung betrifft. Aus Epithelzellen können alle die genannten Tumoren entstehen; vielleicht auch aus anderen Keimzellen. Was aber die verschiedenen Tumoren entscheidet ist 1) die Anordnung der Zellen und 2) die Art ihrer Umwandlung. Auf der ersten Stufe der Umwandlung zur Cutis haben wir eine myxomähnliche Bildung. Nahe verwandt sind die Spindelzellensarkome. Die Rundzellensarkome entsprechen den Wucherungen, die auch den Lymphocytenhaufen Ursprung geben. Ist aber das Verhältniss so, dass ein Teil noch ganz epithelialen Charakter trägt, das periphere Gewebe aber sich schon etwas metamorphosiert, so haben wir carcinomatöse Bildung. Die Differenz zwischen den peripheren Teilen, die sich umwandeln und den centralen kann sehr gering sein, so dass der Gegensatz zwischen dem sogenannten Stroma und carcinomatösen Zellhaufen sehr gering ist. Er kann aber auch sehr weit gehen. Das periphere Gewebe kann sich in Narbengewebe verwandeln, wie wir das bei der Haut sahen, die wir ausserhalb des Körpers auf Blutserum züchteten. Dann haben wir den Scirrhus. Das wird analog unseren Beobachtungen dann der Fall sein, wenn das Gewebe unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen wächst; wo, wie wir sahen, die Umbildung in Narbengewebe schnell stattfinden kann.

Also das Stroma der Tumoren entsteht gewöhnlich durch Umwandlung der wuchernden Zellen; und der Unterschied zwischen den Tumoren besteht in der Art der Umwandlung. Dabei wird es wohl auch einen Unterschied machen, von welchem Organ ein Tumor kommt. Wo die Keimzellen des ursprünglichen Organes schon eine sarkomähnliche Anordnung zeigten, werden wohl auch die Tumoren oft eine sarkomatöse Anordnung zeigen Aber dabei bleibt bestehen, dass vom Epithel direkt oder indirekt die verschiedensten Tumore stammen können. Auch die Gefässe werden gemäss den sonst gemachten Beobachtungen von den Tumorzellen selbst gebildet. Es gibt natürlich auch Fälle, wo die Tumoren in ein anderes Organ hineinwandern, dann wird natürlich wenigstens eine Zeit lang das alte Organ den eindringenden Zellen als Stroma dienen. Auch sahen wir, dass die Nierenzellenzüge in das Hautbindegewebe eindringen können, also auch diese Möglichkeit der Entstehung des Stromas besteht.

Da wir nun sahen, dass alle Gewebsmetamorphosen auf chemischen Metamorphosen beruhen, so ist wohl auch die Frage nach den Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Tumorarten in der Hauptsache auf chemische Unterschiede zurückzuführen. Müssen nun die Mischgeschwülste verschiedenen praeexistierenden Keimen ihren Ursprung verdanken? Wahrscheinlich findet in diesen Fällen eine Umbildung der Gewebe statt. Und das myxomatöse Element, das so oft dabei gefunden wird, verdankt wohl einer Metamorphose des Epithels, vielleicht auch anderer Gewebe, seinen Ursprung.

So wird es bei der Metastasenbildung nicht nötig sein, dass gleichzeitig alle Keime weggetragen werden, sondern es genügt eine Zellart, aus der die anderen sich bilden. Hansemann erwähnt Fälle (Diagnose der bösartigen Geschwülste, Berlin, 1897), wo cystenartige Bildungen im Hoden Metastasen von ähnlichem Charakter machten. Wir sahen nun wie die kompliziertesten adenomatösen Bildungen (ebenso auch cystische) in wenigen Stunden aus einem Zellhaufen entstehen können. Es genügt, dass ein solcher kleiner Zellhaufen irgendwohin getragen wird, damit er bald selbst die kompliziertesten Strukturen herstellt. Auch bei Carcinomen brauchen wir nicht anzunehmen, dass das Bindegewebe mit metastasirt. Die Epithelzellen bilden es aus sich.

Wie Adenome und Cysten aus soliden Zellhaufen entstehen, wurde schon früher beschrieben. Auch bei der Haut sehen wir dieselben Bildungen. Indem ein Teil des Gewebes fortwährend sich auflöst und peripheres Wachstum stattfindet, kommt die Vereinigung mehrerer Cysten zu Stande unter Schwund des Epithels. So entstehen viele Bildungen in der Haut. Retention ist in solchen Fällen nicht die Ursache der Cystenbildung, Retention des Secretes mag aber vielleicht in anderen Fällen eine Rolle spielen.

Wenn wir nun die Metamorphosen, die ein Gewebe eingehen kann, angefangen haben zu untersuchen, so haben wir doch immer betont, dass unter gleichen oder ähnlichen Bedingungen, die Struktur immer sehr charakteristisch ist für das Ausgangsgewebe. Ja, wir zeigten, dass sogar die mehr einzeln vorwandernden Leberzellen oft gewisse charakteristische Strukturen zeigten. Wir hoben hervor, dass das aus verschiedenn Geweben hervorgehende Narbengewebe Verschiedenheiten zeigt, dass aber Umwandlungen der Gewebe normal stattfinden und dass in einer gewissen Breite unter verschiedenen äusseren Verhältnissen die chemischen Prozesse im Gewebe anders ablaufen und dementsprechend andere Strukturen entstehen. Es sei z. B. an das über die Pigmentbildung gesagte erinnert. Alles das ist direkt auf die Tumoren anwendbar. Die pigmentierten Hautzellen werden auch in Tumoren unter gewissen Umständen Pigment bilden, unter anderen den Stoffwechsel der Zelle ändernden Bedingungen wird der das Pigment liefernde Stoff in etwas anderer Weise chemisch verändert und kein Pigment entsteht. So sind die Abweichungen der Zellen

in Metastasen zu erklären. Also wir brauchen keine Anaplasie der Zellen anzunehmen, um die verschiedene Erscheinungsweise derselben in Tumoren zu erklären. Es ist nicht eine neue Art von Zellen entstanden, sondern das Aussehen einer Zelle ist eine Funktion äusserer Umstände und in gewissem Sinne auch zeitlicher Verhältnisse, insofern als eine Zelle sich wahrscheinlich in einem bestimmten Zustand nur eine gewisse Zeit halten kann, ohne Veränderungen einzugehen. (Z. B. sei erwähnt die während der Regeneration stattfindende Umwandlung des Hautepithels im Bindegewebe und in Keratin, die entsprechende Umwandlung der Gallengangsepithelien im Bindegewebe nach der einen Seite und in die strukturlose Masse (Sekret) nach der anderen Seite und ähnliche Umwandlungen in anderen Epithelien.) Noch ein besonderer Punkt muss hervorgehoben werden. Das ist die Beziehung vieler Tumore zu den Gefässen. Insbesondere von Sarkomen ist es bekannt, dass sie sich um Gefässe aufbauen. Nun haben wir gesehen, wie in vorwandernden Zellhaufen eine Differenzierung stattfindet, in der Mitte entstehen Blutkörperchen, darum die Gefässendothelien und nun liegt der Rest der Rellen um das Gefäss. So ist wohl dieser Aufbau zu erklären. Er findet besonders statt, wo die Epithelien oder andere Keimzellen in der Form wandern und wuchern, die die Sarkomform charakterisiert (wie das experimentell ähnlich auf Agar produziert werden konnte bei dem Haut- und Nierenepithel).

Das Carcinom wächst nun anders (*richtiger, die anders wachsenden Tumore heissen Carcinome*). Hier haben wir auf einer Seite typisches Epithel, das dem normalen Epithel in seiner Anordnung gleicht, und darum schon das aus dem Epithel entstandene Bindegewebe resp. Narbengewebe. Unter diesen Bedingungen entstehen entweder gar keine Gefässe, oder sie gehen gleich wieder zu grunde, jedenfalls spielen sie hier eine geringere Rolle wie im Sarkom. Es liegt keine Möglichkeit vor, dass reichliche Gefässe wie bei dem sarkomatösen Typus des Gewebewachstums gebildet werden. Die neu gebildeten Gefässe brechen vielfach in die alten durch. Es ist vielleicht hiermit in Zusammenhang zu bringen, dass das Sarkom hauptsächlich auf dem Blutweg metastasiert.

Wenn in der Entzündung eine ähnliche Gefässbildung stattfindet und die Lymphocyten, resp. Leucocyten, auch um die Gefässe liegen, so hat diese Anordnung in denselben Umständen ihre Ursache, wie beim Sarkom, wenigstens in den Fällen, die bei diesen Untersuchungen vorlagen. Hingegen darf daraus nicht geschlossen werden, dass die Zellen aus den Gefässen ausgewandert sind.

Wir haben gesehen, dass unter gewissen Umständen, die im einzelnen noch näher analisiert werden sollen, das Epithel direkt in die Tiefe wächst. Es entsteht durch diese Wucherung eine Bindegewebsvermehrung, die wir als ein kleines Fibrom bezeichnen können. Es soll

später noch näher ausgeführt werden, ob und wie weit diese Versuche Aufschluss über die Aetiologie der Tumoren geben können.

Jedenfalls haben wir gesehen, dass in der Regeneration das Epithel die Fähigkeit hat, auch *lebendes* Bindegewebe und lebenden Knorpel durch Ausscheidung von Sekreten aufzulösen. Also wir brauchen für die Thätigkeit maligner Tumoren keine neuerworbene Eigenschaft anzunehmen, wenn sie nicht nur durch Druck die anderen Gewebe zerstören, sondern durch Hineinwandern unter Ausscheidung verdauernder Sekrete. Die chemische Seite dieser Frage beabsichtige ich näher zu untersuchen. Insbesondere ist die aktive Wanderung der Zellen in Tumoren dieselbe wie in regenerativen Prozessen. Mit dieser Wanderung ist, wie bei der Regeneration, eine Zellvermehrung verbunden. Wir sahen wiederholt Beispiele, wie die Epithelzellen ganz isoliert, der Form nach den wandernden Mesenchymzellen gleichend, wanderten. Sie wandern aber auch in anderen Formen.

10. Ueber die Entstehung von Riesenzellen.

In der früheren Arbeit über die Regeneration des Epithels wurde nachgewiesen, dass die Epithelzellenhaufen der Haarwurzelscheiden, die im Bindegewebe zurückgeblieben, und ebenso die Haardrüsen in Form von Riesenzellen degenerieren. Bei meinen fortgesetzten Untersuchungen lernte ich eine weitere Quelle der Riesenzellen kennen. Das Hautepithel wanderte in Haufen seitlich und nach unten im Bindegewebe vor und umschloss dabei die Haare. Dazwischen fanden Verbindegewebigungen statt und es blieben einzelne Epithelzellhaufen zurück, die unter den vorhandenen Bedingungen ohne Contakt mit der Epitheldecke als Riesenzellen zu Grunde gingen. Das ist der Ursprung der Riesenzellen, die man im Narbengewebe findet.

Sobald aber die Epithelzellen in Contakt mit einem festen Körper sind oder vielleicht, genauer ausgedrückt, da wo eine Dichtigkeitsdifferenz im Gewebe vorhanden ist, wandern die Epithelzellen, wie wir in vielen Beispielen sahen, im Contakt mit dem festeren Körper. So wandern sie rings um die Haare herum und sammeln sich daher in Kugel-, resp. Cylinderform um diese Fremdkörper an. Dasselbe sahen wir in der Leber und Niere, wo wir zu diesem Zwecke (und auch in Hinsicht auf andere Probleme) Haare in die Wunde brachten. Die Epithelien in der verschiedenen Form, die sie auf ihrer Wanderung annehmen können, umwandern die Haare und auch Schwamm, den ich wiederholt einführte. Hier sammeln sich die Zellen in ihrer Wanderung an, indem die nächst kommenden Zellen um die vorher angesammelten Zellen herumwandern, da auch hier eine Dichtigkeitsdifferenz vorliegt. In der Umgebung wandern die Zellen dann weiter, aber in viel geringerer Menge. Chemotropische Wirkung ist hiebei unwahrschein-

lich, da die verschiedensten chemisch indifferenten Körper dieselbe Wirkung haben. Je nach dem Zustand, in dem die Epithelzellen herumwandern, entstehen nun verschiedene Bildungen: Sind die Epithelzellen noch wenig verändert, wenn sie herumwandern, so entstehen typische Riesenzellen. Die am weitesten in den Agar vorgedrungenen Epithelzellen gehen unter Kerndesintegration (Art Leucocytenbildung) zu grunde, das Plasma ist trüb und nimmt Eosin stärker auf. Die noch frischer an der Peripherie hinzukommenden Zellen haben noch einen wohl ausgebildeten Kern und lagern sich um die nekrotische Masse, wobei ihr Ektoplasma zusammenfliessen kann, so entstehen hier Riesenzellen.

Bei der Haut sah ich öfters in solchen isolierten Zellhaufen im Beginn noch Kernvermehrung. Unter entzündungserregenden Umständen aber degenerieren alle Epithelzellen sofort zu Leucocyten, und dann haben wir Leucocytenanhäufung um Fremdkörper. Ist die schädigende Wirkung geringer, so wandert das Epithel (vielleicht wandern auch andere Keimzellen, wenn ein Fremdkörper z. B. mit dem Perichondrium in Berührung kommt in länger ausgezogenen Zügen, wie wir das bei der Haut, Leber und Niere sahen, um den Fremdkörper und bildet Bindegewebe um ihn herum. *Darauf beruht die Einkapselung von Fremdkörpern durch Bindegewebe.*

Auf ähnliche Weise ist das Zustandekommen anderer Riesenzellen zu erklären. Die den Agar auflösenden Epithelzellen, die zu Riesenzellen werden, entsprechen ja ganz den die Knochensubstanz auflösenden Periostzellen, die dann zu Riesenzellen werden können.

Dies erklärt uns aber auch das Vorkommen der Bacillen in Riesenzellen. Um die Bacillen entsteht ein kleiner nekrotischer Herd. Die Epithelzellen (vielleicht auch andere Keimzellen), wandern dann ringsherum und bilden die Riesenzellen. *Deshalb liegen die Bacillen mitten in der Riesenzelle.* Wir dürfen daraus nicht den Schluss ziehen, dass die Riesenzelle direkt die Bacillen in ihr Inneres gezogen hat. Darum sammeln sich dann wieder im Kreise herum andere Zellen an und so kommt ein Knötchen wie bei der Tuberkulose zu stande. Im Contakt mit dem Haar wandern die Epithelzellen auch nach oben und vereinigen sich hier sekundär mit dem Hautepithel. Haben, wie dies bei Transplantationen vorkommt, beide Epithelmassen eine verschiedene Farbe (verschiedenen Pigmentgehalt), so kann man diesen Vorgang sicher erkennen. Das ist ein Beweis für die Richtigkeit von Ribberts Beobachtung über die sekundäre Vereinigung carcinomatöser Zellhaufen mit dem Deckepithel. In den meisten Fällen weist, wie aus dem Gesagten hervorgeht, das Vorhandensein von Riesenzellen auf aktive Wanderung von Zellen hin.

11. Ueber die Entstehung des organischen Gerüstes in Nieren- und Gallensteinen.

Auf ganz analoge Weise ist aber wohl auch das Zustandekommen des organischen Gewebes, um Steine in Niere und Gallenblase zu erklären. Sowie ein Fremdkörper in Berührung mit der Schleimhaut der Gallenblase, resp. mit dem Nierenepithel, ist, wandern die Epithelzellen stereotropisch herum, den Fremdkörper kugelförmig umschliessend. Dabei findet nun ein neuer Niederschlag des Harn-, resp. Gallenbestandteiles statt. Immer wieder wandern die Epithelzellen herum. Daraus resultiert die meist conzentrische Ineinanderschichtung des organischen Gewebes des niedergeschlagenen Harn-, resp. Gallenbestandteiles.

COLUMBIA UNIVERSITY LIBRARIES

This book is due on the date indicated below, or at the expiration of a definite period after the date of borrowing, as provided by the rules of the Library or by special arrangement with the Librarian in charge.

DATE BORROWED	DATE DUE	DATE BORROWED	DATE DUE
C28(1141)M100			

QP88 L82
Loeb
QP88 L82